

А. М. ЧАРНЫЙ

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ
ГИПОКСИЧЕСКИХ
СОСТОЯНИЙ

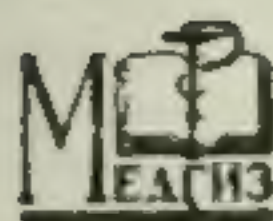
ЛЕНИНГРАД • 1961

А. М. ЧАРНЫЙ

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ГИПОКСИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ

Второе издание, посмертно переработанное
Л. А. БЛЮМЕНФЕЛЬДОМ, С. Э. КРАСОВИЦКОЙ
и В. И. УСПЕНСКИМ

Под общей редакцией
П. Д. ГОРИЗОНТОВА



ГОСУДАРСТВЕННОЕ ИЗДАТЕЛЬСТВО
МЕДИЦИНСКОЙ ЛИТЕРАТУРЫ
МЕДГИЗ — 1961 — МОСКВА

АННОТАЦИЯ

Книга посвящена одной из актуальных проблем патологической физиологии — кислородной недостаточности в организме и методам борьбы с ней.

Книга рассчитана на широкие круги патофизиологов, физиологов и практических врачей.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие к первому изданию	3
Предисловие ко второму изданию	4

Часть первая

Кислородный бюджет организма

Переработана и подготовлена к изданию

Л. А. Блюменфельдом и С. Э. Красовицкой

Глава I. Потребность в кислороде и его запасы в организме	7
Основные физические свойства кислорода и законы проникновения его в жидкие среды организма	10
Диффузия кислорода через легочную мембрану	10
Давление газов в легочных альвеолах	13
Глава II. Дыхательная функция крови	15
Глава III. Структура и свойства гемоглобина	20
Принципы абсорбционной спектроскопии	26
Глава IV. Производные гемоглобина в норме и при патологических состояниях	29
Глава V. Реакция гемоглобина с кислородом	39
Роль углекислоты в кислородном бюджете организма и транспорт углекислоты	43
Кривая диссоциации оксигемоглобина	47
Глава VI. Реакция трансгемирования	58
Глава VII. Синтез гемоглобина	63
Глава VIII. Катаболизм гемоглобина	78
Глава IX. Утилизация кислорода в тканях	84

Часть вторая

Кислородная недостаточность в организме (гипоксия)

Переработана и подготовлена к изданию *В. И. Успенским*

Глава I. Клинико-физиологическая характеристика гипоксических состояний	98
Типы гипоксии	99
Симптоматология кислородной недостаточности, изменения в органах и тканях при ней	102
Компенсаторные изменения при гипоксии	102
Патологические изменения при гипоксии	103

Цианоз	105
Течение гипоксии	108
Острая гипоксия	108
Морфологические изменения в органах при острой гипоксии	112
Хроническая гипоксия	116
Глава II. Гипоксический тип кислородной недостаточности	118
Гипоксия в условиях пониженного парциального давления кислорода в атмосферном воздухе	118
Гипоксия при кратковременном воздействии пониженного парциального давления кислорода	123
Кислородный бюджет жителей больших высот	141
Горная болезнь	143
Глава III. Заболевания с преобладанием гипоксического типа кислородной недостаточности	150
Крупозная пневмония и бронхопневмония	150
Эмфизема	161
Пневмосклероз	164
Токсический отек легких	171
Глава IV. Анемический тип кислородной недостаточности	185
Отравление окисью углерода	188
Метгемоглобинемия	200
Глава V. Заболевания с преобладанием анемического типа гипоксии	209
Глава VI. Циркуляторный тип кислородной недостаточности	221
Шок как гипоксия циркуляторного типа	224
Глава VII. Заболевания с преобладанием кислородной недостаточности циркуляторного типа	242
Коронарная недостаточность	242
Эндокардит	243
Сердечно-сосудистая недостаточность	244
Гипертоническая болезнь	250
Глава VIII. Гистотоксический тип кислородной недостаточности	260

Часть третья

Патофизиологическое обоснование кислородной терапии

Переработана и подготовлена к изданию
В. И. Успенским

Глава I. Ингаляционный метод кислородной терапии	277
Заместительное, нервнорефлекторное и местное действие кислорода при ингаляционном введении его	277
Токсическое действие на организм повышенных концентраций кислорода	281
Ингаляционная кислородная терапия при гипоксической гипоксии	284
Асфиксия	284
Пневмония	285
Туберкулез легких	285
Отек легких	287

Ингаляционная кислородная терапия при анемической гипоксии	289
Отравление окисью углерода	289
Метгемоглобинемия	293
Ингаляционная кислородная терапия при циркуляторной гипоксии	293
Гипоксия миокарда	293
Эндокардит	295
Хроническая сердечно-сосудистая недостаточность	296
Шоковые состояния	297
Гипертоническая болезнь	298
Глава II. Внелегочные методы кислородной терапии	301
Подкожное введение кислорода	304
Орошение кислородом раневых поверхностей	308
Введение кислорода в плевральную полость	312
Введение кислорода в желудок и кишечник	313
Введение кислорода в брюшную полость	316
Подконъюнктивальное введение кислорода	318
Кислородные ванны	319
Литература	322

ПРЕДИСЛОВИЕ К ПЕРВОМУ ИЗДАНИЮ

Патофизиология аноксических состояний представляет собой наиболее интересную, но недостаточно разработанную главу в патологии.

Автор сделал попытку систематизировать накопленный литературный и экспериментальный материал, имеющийся в этой области, а также дать необходимые теоретические сведения по физиологии кислородного бюджета организма. Кроме литературного, в книге использован большой экспериментальный материал, накопленный автором и его сотрудниками за последние десять лет работы в этой области на кафедре патологической физиологии ЦИУ. Автором использованы также собственные наблюдения различных аноксических состояний в условиях фронта.

Автор надеется, что предлагаемая книга будет полезна врачам при изучении аноксических состояний.

Считаю своим долгом выразить искреннюю благодарность своему постоянному сотруднику С. Э. Красицкой, много помогавшей мне в работе над этой книгой.

Автор

ПРЕДИСЛОВИЕ КО ВТОРОМУ ИЗДАНИЮ

Монография А. М. Чарного «Патофизиология аноксических состояний», впервые опубликованная в 1947 г., явилась результатом творческого обобщения автором опыта мировой литературы в области кислородной недостаточности организма. В ней были приведены также результаты многолетних исследований автора и его сотрудников по экспериментальному воспроизведению и механизму развития различных форм гипоксии.

Опубликование монографии А. М. Чарного вызвало бесспорный интерес со стороны широкого круга научных работников и практических врачей и во многом способствовало дальнейшей разработке этой сложной проблемы.

В последующем при жизни А. М. Чарного и после его смерти коллектив кафедры патологической физиологии разрабатывал проблему патогенеза гипоксических состояний.

Так, А. М. Чарным, Л. А. Блюменфельд и С. Э. Красовицкой была открыта и детально обоснована реакция трансгемирования, позволяющая гораздо более точно, чем это было ранее, судить о процессе связывания кислорода с гемоглобином в норме и при ряде патологических состояний.

Н. А. Лаптева произвела ряд исследований, вскрывающих интимный механизм гистотоксической гипоксии в печени и почках при поражении их токсическими веществами. П. Е. Сыркиной выполнена докторская диссертация о патохимии гипоксической гипоксии при токсическом отеке легких.

В. И. Успенским установлено накопление в легких биологически активного вещества гистамина и ослабление активности гистаминазы при одной из наиболее распространенных форм гипоксической гипоксии — пневмосклерозе.

Накопление гистамина было обнаружено Л. Н. Су-родейкиной и при другой форме патологии — экспериментальном циррозе печени, как известно, протекающем с тяжелой местной гипоксией в данном органе.

На основании данных о накоплении гистамина при пневмосклерозе и циррозе печени, а также опубликованных к этому времени литературных данных о накоплении гистамина в почках при нефросклерозе и др. стало возможным выдвинуть предположение о том, что подобное накопление гистамина является типическим патологическим процессом в механизме развития склерозирования внутренних органов.

М. Е. Райскиной обнаружены изменения в обмене гликогена и макроэргических фосфорных соединений в сердце при экспериментальной гипертензии у кроликов и сердечной недостаточности у собак.

М. Ф. Бондаренко проведены экспериментальные исследования по изучению изменений белкового состава миокарда при гипоксии.

Научные работники — патофизиологи и врачи, проходящие усовершенствование в ЦИУ, неоднократно выражали желание о переиздании монографии А. М. Чарного, так как первое издание было распродано уже в 1948 г.

Все это дало основание коллективу кафедры патологической физиологии подготовить второе издание монографии А. М. Чарного, дополнив ее новыми литературными данными и результатами работы сотрудников кафедры.

Авторский коллектив будет крайне удовлетворен, если это издание будет способствовать дальнейшей разработке проблемы патогенеза гипоксических состояний и обоснованию кислородной терапии.

Член-корреспондент АМН СССР
проф. П. Д. Горизонтов

О. Н. У. ...

...

...

...

...

...

...

...

...

...

...

...

...

...

...

...

...

...

...

...

...

...

...

...

...

...

...

...

...

...

...

...

ма
не
пи
ра
зве
ме
ме
ны
сна
гат
с
пле
в к
ки
нос
нях
энер
кол
жиз
оки
тан
4,48
чит
ние
про
но,

ЧАСТЬ ПЕРВАЯ

КИСЛОРОДНЫЙ БЮДЖЕТ ОРГАНИЗМА

Глава I

ПОТРЕБНОСТЬ В КИСЛОРОДЕ И ЕГО ЗАПАСЫ В ОРГАНИЗМЕ

Важность кислорода для сохранения жизни организма бесспорна. Если сравнить между собой существенно необходимые для жизни организма ингредиенты — воду, питательные вещества и кислород, то окажется, что расстройство кислородного бюджета в каком-либо из звеньев наиболее быстро приводит к смерти. В организме человека, как наиболее высоко организованной форме жизни, функциональная способность жизненно важных органов существенно зависит от непосредственного снабжения их кислородом. Поэтому можно предполагать, что любое патологическое состояние тесно связано с нарушениями в кислородном бюджете организма.

Понятие «кислородный бюджет» включает весь комплекс вопросов, касающихся потребности организма в кислороде, законов проникновения кислорода в клетки и жидкости организма, транспорта его через кровеносную систему и механизма его использования в тканях. Между потреблением кислорода и выработкой энергии в организме были установлены определенные количественные соотношения. Энергетической основой жизнедеятельности организма является постоянное окисление пищевых веществ. В условиях белкового питания при потреблении 1 л кислорода образуется 4,48 ккал, при питании жиром — 4,69 ккал, при исключительно углеводной пище — 5,05 ккал тепла. Потребление 1 л кислорода в условиях смешанного питания сопровождается образованием 4,8 ккал тепла. Установлено, что между потреблением кислорода и образованием

тепла в различных условиях у человека (весом 68 кг) существуют следующие соотношения (табл. 1).

Таблица 1

	Теплопродукция в калориях в минуту	Потребление кислорода в л в минуту при 0° и давлении 760 мм ртутного столба
Покой (в кровати, натошак)	1,15	0,240
Сидение	1,44	0,300
Стояние	1,72	0,360
Ходьба { 3,2 км в час	3,12	0,650
{ 6,4 » » »	3,76	1,200
Быстрый бег	9,60	2,000
Наивысшее напряжение при физической работе	14,20	3,000—4,000

Таким образом, человек в покое при минимальном газообмене потребляет около 250 мл кислорода в минуту. В то же время образуется около 200 мл углекислоты. При тяжелой мышечной работе потребление кислорода увеличивается в 10 и более раз, что составляет примерно 2500—3000 мл кислорода в минуту. Это положение подтверждается данными, полученными при изучении отдельных органов в покое и при напряженной деятельности (табл. 2).

Таблица 2

Органы	Потребление кислорода в мл на 1 кг веса органа в минуту	
	в покое	при напряженной деятельности
Желудочно-кишечный тракт	35	350
Сердце	18	36
Почка	85	840
Печень	15,2	50
Слюнная железа	40	160
Мышцы	4	32

Из данных, приведенных в табл. 2, следует, что органы и в покое различаются по интенсивности потребления кислорода. При напряженной деятельности потребление кислорода значительно возрастает.

Запасы кислорода в организме человека крайне невелики; их может хватить для жизнедеятельности на 5—6 минут. О размере этого запаса в жидкостях и тканях организма можно судить по данным табл. 3.

Таблица 3

	Запасы кислорода		
	у человека (в мл)	у тюленя (в мл)	у кита (в л)
Легкие	900	545	—
Кровь	1160	2055	2800
Тканевые пространства	245	245	—
Мышечный гемоглобин	335	2530	—

Из табл. 3 видно, что основные запасы кислорода находятся в крови животных. По вычислениям Баркрофта, количество крови у кита составляет приблизительно 8000 л при общем весе его 122 000 кг. Отсюда следует, что количественные соотношения между весом тела и объемом крови у кита приблизительно того же порядка, что и у человека. Те же соотношения существуют в организме других ныряющих животных (тюлень). Сопоставление запасов кислорода в организме человека и ныряющих животных дает ясную картину незначительности этого запаса у человека и ныряющих животных. Длительное пребывание ныряющих животных под водой без доступа атмосферного кислорода и при малых запасах его в организме оказывается возможным благодаря низкой интенсивности обмена веществ. Весьма малые запасы кислорода у человека полностью удовлетворяют его физиологические потребности при условии постоянного пополнения этого запаса из внешнего воздуха. Это достигается регуляцией снабжения организма кислородом и удалением углекислоты, которая осуществляется автоматически и при больших скоростях. Условия для этого, надо полагать, были созданы на определенной стадии развития организма и являлись причиной того, что жизненно необходимый для организма газ стал легко абсорбироваться кровью и быстро отдаваться тканям. Этими условиями являются: физические свойства и законы проникнове-

ния кислорода в клетки и жидкости организма, транспорт кислорода через кровеносную систему и механизм использования кислорода в тканях.

ОСНОВНЫЕ ФИЗИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА КИСЛОРОДА И ЗАКОНЫ ПРОНИКНОВЕНИЯ ЕГО В ЖИДКИЕ СРЕДЫ ОРГАНИЗМА

Обмен веществ в животном организме совершается таким образом, что в нем участвуют не только плотные и жидкие, но и газообразные вещества. Восприятие организмом кислорода и выделение газообразного продукта обмена — углекислого газа известно под названием газообмена. Главным путем переноса кислорода от легких к тканям и транспорта углекислого газа является кровеносная система. В связи с этим представляется важным выяснить, в каком количестве и в виде каких соединений эти газы находятся в крови и тканях.

В крови и тканях организма имеется около 20 л углекислого газа, 1 л кислорода и 1 л азота. По закону Дальтона давление газа в смеси не зависит от содержания других компонентов в смеси и равно тому давлению, которое оказывало бы это количество газа, если бы оно одно занимало данный объем. Это давление называется парциальным давлением газа.

Парциальное давление кислорода в клетках, крови и жидкостях организма является важным фактором, обуславливающим его нормальную жизнедеятельность. Парциальное давление кислорода в клетках представляет собой внутриклеточное газовое давление, а в тканевой жидкости и лимфе — внеклеточное. Кемпбелл методом образования газового пузыря показал, что при любом объеме данного газа в ограниченной полости после выравнивания в условиях покоя парциальное его давление остается постоянным. Снабжение организма кислородом обеспечивается дыхательной системой, кровью и тканями. Что касается дыхательной системы, то здесь поступление кислорода подчинено законам проникновения газов через мембраны и диффузии их в жидкости.

ДИФФУЗИЯ КИСЛОРОДА ЧЕРЕЗ ЛЕГОЧНУЮ МЕМБРАНУ

Существенным фактором для газообмена между кровью и воздухом является величина дыхательной по-

верхности и толщина тканевого слоя между легочными капиллярами и альвеолами.

Еще Эбби (1880) указал, что дыхательная поверхность легких составляет 80 м^2 при поперечнике сжавшихся альвеол $0,2 \text{ мм}$.

Величина дыхательной поверхности легких, приводимая Цунтцем при учете им содержания воздуха в легочных альвеолах, диаметра альвеолы ($0,2 \text{ мм}$) и ее поверхности ($0,126 \text{ см}^2$) при условии, что в легких человека находится около 725 млн. альвеол, составляет 90 м^2 .

Бор иначе подошел к расчету легочной поверхности. То количество газа, которое при давлении 760 мм ртутного столба проникает в 1 минуту через 1 см^2 поверхности, он обозначил как инвазионный коэффициент. Если давление, под которым находится проникающий газ, обозначить через P , поверхность — через S , коэффициент инвазии через — γ , то количество поступившего

газа $M = \frac{S \cdot \gamma \cdot t}{760}$. Толщина стенки, отделяющей по-

лость альвеолы от полости капилляра, по согласованным данным многочисленных исследователей, составляет $0,004 \text{ мм}$. В дальнейшем оказалось, что для диффузии газов имеет значение абсорбция газов жидкостью, молекулярный вес, масса отдельных газовых молекул, давление на пограничных слоях жидкости, толщина слоя жидкости и т. п.

Количество газа, абсорбируемое единицей объема жидкости при атмосферном давлении, носит название абсорбционного коэффициента Бунзена (a). Стефан ввел понятие диффузионного коэффициента (K) — константы, зависящей от природы диффундирующего газа, жидкости и температуры. При учете диффузионного и абсорбционного коэффициента данного газа скорость диффузии (V) выразится следующей формулой:

$$V = \frac{a(P_I - P_{II})K}{760d},$$

где a — абсорбционный коэффициент; K — диффузионный коэффициент; d — толщина перегородки; P — парциальное давление кислорода.

Таким образом, скорость диффузии газа прямо пропорциональна абсорбционному коэффициенту, разли-

чению давления диффундирующего газа по обе стороны жидкости, константе диффузии и обратно пропорциональна барометрическому давлению и толщине перегородки. Леви и Цунтц предложили вместо диффузионного коэффициента учитывать диффузионный фактор (C). Последний (на том основании, что диффузионный коэффициент пропорционален квадратному корню из молекулярного веса) выводится из диффузионного коэффициента при умножении на квадратный корень из молекулярного веса газа. Тогда количество диффундирующего газа вычисляется по формуле:

$$V = \frac{a(P_I - P_{II})C}{760\sqrt{m} \cdot d}$$

В дальнейшем опыты Леви и Цунтца показали, что диффузия через легочную ткань происходит в 2 раза быстрее, чем через воду. Экснер объясняет это наличием липоидной мембраны. Таким образом, оказалось, что диффузионный фактор для легких будет составлять 0,139 вместо 0,065 для воды.

На основании имеющихся данных можно рассчитать, сколько кислорода может проникнуть в минуту при нормальных дыхательных движениях через 1 см² альвеолярной стенки и, следовательно, через нормальные легкие человека.

Если:

Абсорбционный коэффициент (a) при температуре тела	0,0239
Диффузионный фактор (C)	0,139
Молекулярный вес кислорода (m)	32
\sqrt{m}	5,66
Толщина альвеолярной стенки	4 м
Парциальное давление кислорода в альвеолах	107 мм ртутного столба
Разница в парциальном давлении (P _I —P _{II}), вычисленная из среднего различия в давлении	35 мм

Тогда:

$$\frac{0,0239 \cdot 35 \cdot 0,139}{760 \cdot 5,66 \cdot 0,004} = 0,006756 \text{ мл,}$$

т. е. в минуту через 1 см² альвеолярной стенки в кровь проникает 0,006756 мл кислорода. Через всю легочную поверхность (90 м²) за минуту проникает $90 \times 10\,000 \times 0,006756 = 6080$ мл кислорода. Таким обра-

зом, структура легких обеспечивает возможность проникновения в кровь около 6080 мл кислорода в минуту. Учитывая, что потребление кислорода взрослым человеком в покое составляет 250 мл в минуту, а при напряженной мышечной работе около 3000—4000 мл, можно сделать вывод, что снабжение организма кислородом обеспечивается легкими в избытке.

Эти данные позволяют заключить, что самая напряженная работа может быть обеспечена соответствующей доставкой кислорода и что при патологических условиях, связанных с выключением большей доли легочной поверхности из акта дыхания, доставка организму кислорода для сохранения нормальной жизнедеятельности в условиях покоя вполне достаточна.

ДАВЛЕНИЕ ГАЗОВ В ЛЕГОЧНЫХ АЛЬВЕОЛАХ

Давление газов в клетках и жидкостях организма является важным фактором, обуславливающим их нормальную жизнедеятельность. Для понимания процессов проникновения газов из воздуха легочных альвеол в кровь и обратно необходимо знать давление диффундирующих газов.

Вдыхаемый воздух по пути в альвеолы частично задерживается в верхних дыхательных путях и поэтому не участвует полностью в дыхательном процессе, происходящем в альвеолах. Путь от носовой полости до альвеол носит название вредного пространства. Объем этого пространства у взрослого человека в нормальных условиях, по общепризнанным данным, составляет около 150 мл. Определение давления O_2 в воздухе легочных альвеол связано с определением газового состава альвеолярного воздуха. Трудность получения точных данных заключается в том, что к альвеолярному воздуху постоянно примешивается воздух вредного пространства, объем которого при различных условиях максимального и углубленного дыхания сильно варьирует, достигая в последнем случае 400—600 мл. Поэтому данные, полученные различными авторами, при исследовании альвеолярного воздуха с учетом вредного пространства, различны. Обычно рекомендуют брать для анализа пробу альвеолярного воздуха в конце выдоха после короткого дыхательного толчка. Расчет давления

газов в альвеолярном воздухе с учётом вредного пространства производится следующим образом.

Пример 1. Для парциального давления кислорода в альвеолах (PO_2).

Глубина дыхания	400 см ³
Содержание кислорода в выдохнутом воздухе	16,5 %
Содержание углекислоты в выдохнутом воздухе	3,5 %
Содержание воздуха в альвеолах («вредное пространство»)	400—140 мл = 260 мл
Содержание кислорода в альвеолярном воздухе	X

Тогда:

$$400 \cdot 16,5 = 260X + 140 \cdot 20,93$$

или

$$6600 - 2930 = 260X,$$

откуда

$$X = \frac{3670}{260} = 14,1\%.$$

При барометрическом давлении 760 мм парциальное давление водяных паров при температуре 37° равно 47 мм ртутного столба, поэтому PO_2 составит:

$$\frac{14,1 \cdot (760 - 47)}{100} = 99,1 \text{ мм ртутного столба.}$$

Пример 2. Для парциального давления CO_2 в альвеолах (PCO_2).

Содержание углекислоты во вредном пространстве	0,03 %
Содержание углекислоты в альвеолярном воздухе	X

Тогда:

$$400 \cdot 3,5 = 260X + 140 \cdot 0,03 \text{ или } 1400 = 260X + 4,2$$

$$260X = 1395,8$$

$$X = 5,37\% \text{ } CO_2$$

$$PCO_2 \text{ составляет: } \frac{5,37 \cdot 713}{100} = 38,3 \text{ мм ртутного столба}$$

Таким образом, парциальное давление кислорода в альвеолярном воздухе зависит от барометрического давления, характера и объема легочной вентиляции и скорости диффузии кислорода в кровь и, по данным большинства исследователей, составляет 106—107 мм ртутного столба.

Глава II

ДЫХАТЕЛЬНАЯ ФУНКЦИЯ КРОВИ

Одной из основных функций, которые выполняет кровь в организме животного и человека, является дыхательная функция. Кровь, осуществляя транспорт кислорода воздуха от капилляров легочных альвеол к тканевым капиллярам, обеспечивает таким образом бесперебойную доставку кислорода, необходимого для нормального течения жизненно важных процессов в организме.

Переносимый кислород находится в крови в двух состояниях. Небольшая часть кислорода находится в растворенном состоянии в плазме. Коэффициент растворимости кислорода в крови невелик и составляет (при температуре 37° и парциальном давлении кислорода 100 мм ртутного столба) 0,3 об.%. Это значит, что каждые 100 мл нормальной крови могут переносить в растворенном состоянии лишь 0,3 мл кислорода, что явно недостаточно для поддержания жизнедеятельности организма человека.

В процессе эволюции был выработан принципиально другой механизм переноса кислорода кровью. Этот механизм связан с наличием в крови специального сложного белка (хромопротеида), способного обратимо присоединять молекулярный кислород. В организме человека и высших животных таким хромопротеидом является гемоглобин, содержащийся в эритроцитах.

Под обратимым присоединением кислорода понимают способность гемоглобина образовывать с кислородом лабильное соединение (оксигемоглобин) согласно обратимой реакции типа: $\text{Hb} + \text{O}_2 \rightleftharpoons \text{HbO}_2$.

Гемоглобин присоединяет кислород в среде с высоким парциальным давлением кислорода и отдает кислород в среде с низким парциальным давлением. Каждый грамм гемоглобина в нормальных условиях может присоединить 1,34 мл кислорода. Поскольку нормальное содержание гемоглобина составляет 14,5—16 г%, то 100 мл крови могут переносить в связанном с гемоглобином состоянии 19—21 мл кислорода.

Для того чтобы рассмотреть путь кислорода от легких к тканям, необходимо уточнить вопрос о парциальном давлении кислорода.

Парциальное давление кислорода в воздухе равно 152 мм ртутного столба. Это означает, что из 760 мм нормального атмосферного давления, создаваемого смесью газов воздуха, на долю кислорода приходится приблизительно $\frac{1}{5}$ часть. Состав альвеолярного воздуха несколько отличается от состава атмосферного воздуха, главным образом за счет повышения содержания углекислоты. Поэтому содержание кислорода и, следовательно, его парциальное давление в альвеолярном воздухе ниже, чем в атмосферном. Парциальное давление кислорода в альвеолярном воздухе равно 106—107 мм ртутного столба. В строгом смысле этого слова понятие «парциальное давление» применимо лишь к смесям газов. В литературе, однако, принято говорить о парциальном давлении кислорода в жидкостях (крови, плазме и т. д.). Под этим подразумевается следующее. Растворимость газа в жидкости зависит от парциального давления данного газа над жидкостью. Для идеальных газов растворимость прямо пропорциональна парциальному давлению газов (закон Генри). Во всяком случае каждому значению содержания газа в жидкости соответствует определенное значение его парциального давления над жидкостью, при котором происходило растворение. Поэтому, когда говорят, например, о том, что парциальное давление кислорода в плазме при каких-то условиях равно 90 мм ртутного столба, это означает, что в плазме в растворенном состоянии содержится столько кислорода, сколько его могло раствориться, если бы плазма находилась в контакте с воздухом, в котором парциальное давление кислорода составляло 90 мм ртутного столба. Аналогичные рассуждения справедливы и для кислорода, связываемого гемоглобином, и для кислорода тканевой жидкости. Это следует иметь в виду при рассмотрении значений парциального давления кислорода в тканях и жидкостях организма.

Парциальное давление кислорода в артериальной крови равно 100—85 мм, парциальное давление кислорода в тканевых жидкостях — 10—20 мм, парциальное давление кислорода в венозной крови — 40—50 мм ртутного столба. Из этих цифр становится ясным, что между тканевой жидкостью и кровью, проходящей по тканевым капиллярам, полное равновесие установиться не успевает.

Рассмотрим теперь, как происходит процесс переноса кислорода.

В притекающей к альвеолам венозной крови парциальное давление кислорода составляет около 40 мм ртутного столба. Сквозь мембрану капилляров легочных альвеол кровь соприкасается с кислородом при парциальном давлении 106 мм ртутного столба. Поэтому за время прохождения крови по легочным капиллярам происходит диффузия кислорода в кровь. Следует отметить, что при этом весь кислород должен пройти через стадию растворения в плазме.

Действительно, можно считать, что непосредственно с газообразным кислородом (через мембраны) контактирует плазма. Количество кислорода в плазме венозной крови меньше, чем то количество его, которое может раствориться при парциальном давлении кислорода в альвеолярном воздухе. Поэтому в плазме растворяются дополнительные количества кислорода. В результате нарушается динамическое равновесие между кислородом, растворенным в плазме, и кислородом, связанным гемоглобином в эритроцитах. Кислород из плазмы, диффундируя через мембрану эритроцита, дополнительно связывается с гемоглобином. Если бы этот процесс мог идти достаточно долго, то количество кислорода в оттекающей от альвеол артериальной крови должно было бы соответствовать парциальному давлению в альвеолярном воздухе. Однако за время прохождения крови через альвеолы равновесие установиться полностью не успевает, и парциальное давление кислорода в артериальной крови не превышает 100 мм ртутного столба. Как мы увидим в дальнейшем, этот процесс тесно связан с транспортом углекислоты. Очевидно, оксигенация крови в альвеолах зависит от большого числа факторов: скорости кровотока, проницаемости мембраны капилляров и эритроцитов, парциального давления кислорода во вдыхаемом воздухе. В норме толщина мембраны легочной альвеолы равна 4μ .

В тканевых капиллярах в процессе отдачи кислорода тканям он также проходит стадию растворения в плазме. С тканевой жидкостью через мембрану контактирует непосредственно плазма крови. В связи с тем что в плазме кислорода содержится больше, чем в тканевой жидкости, диффузия кислорода из крови в ткань

превышает диффузию из ткани в кровь, и содержание кислорода в плазме уменьшается. Это приводит к нарушению динамического равновесия между содержанием кислорода в плазме и количеством его, связанным с гемоглобином в эритроцитах.

Равновесие оксигемоглобин — гемоглобин смещается в сторону увеличения количества восстановленного гемоглобина.

Таким образом, в результате прохождения крови через тканевые капилляры часть кислорода уходит из крови в ткань.

Разница в содержании кислорода в артериальной и венозной крови носит название артерио-венозного различия и для большинства тканей составляет 5—6 об. %.

Максимальное количество кислорода, которое может связать 100 мл крови за счет как связывания гемоглобином, так и растворения в плазме, равно в норме 21 мл. Эта величина носит название кислородной емкости крови и зависит прежде всего от содержания гемоглобина.

Кроме емкости, показателем дыхательной функции крови является содержание кислорода в крови. Как и емкость, эта величина выражается в объемных процентах и соответствует истинному содержанию кислорода в крови при данных конкретных условиях.

Отношение содержания кислорода к емкости, выраженное в процентах, носит название процента насыщения крови кислородом.

Ниже приводятся основные характеристики дыхательной функции крови в норме.

Парциальное давление кислорода в атмосферном воздухе составляет примерно 152 мм ртутного столба, в воздухе легочных альвеол — 106—107 мм, в венозной крови — 50—40 мм и в тканях — 0—20 мм.

Содержание гемоглобина у женщин 14,5 г%, у мужчин — 16 г%. Один грамм гемоглобина может связать 1,34 мл кислорода. Кислородная емкость составляет 21 об. %. Содержание кислорода в артериальной крови 19 об. %, в венозной крови — 14 об. %. Артерио-венозное различие в содержании кислорода для крови и большинства тканей составляет 5 об. %.

Парциальное давление углекислоты в атмосферном воздухе составляет 0,2 мм ртутного столба, в воздухе

легочных альвеол — 40 мм, в артериальной крови — 40 мм, в венозной крови — 46 мм и в тканях — 40—60 мм.

Таким образом, весь сложный путь от вдыхаемого воздуха через альвеолярные пространства и кровь к тканям кислорода проходит под знаком постепенного падения парциального давления.

Транспорт углекислоты от тканей к альвеолярному воздуху также совершается при постепенном падении парциального давления углекислоты.

Парциальное давление кислорода падает:

а) при поступлении кислорода из внешнего воздуха в систему альвеол, что объясняется наличием там большого количества углекислоты;

б) при диффузии кислорода через альвеолярную мембрану в артериальную систему.

Учитывая чрезвычайно малую толщину альвеолярной перегородки, можно было бы ожидать, что парциальное давление кислорода в артериальной крови должно быть таким же, как и в альвеолярном воздухе. Но, так как скорость диффузии кислорода через альвеолярную мембрану составляет только $1/20$ — $1/30$ скорости диффузии углекислоты, кислород проходит не с такой быстротой, чтобы успело выравняться давление по обе стороны. Это и обуславливает различие в парциальном давлении кислорода между артериальной кровью и альвеолярным воздухом.

Итак, парциальное давление кислорода падает при переходе из артериальной системы в венозную и из капиллярной крови в ткани. В крови парциальное давление кислорода создается количеством его, находящимся в состоянии физического растворения, а также кислородом, связанным с гемоглобином крови, «чудесным веществом» (Баркрофт), обладающим способностью воспринимать из воздуха большие количества кислорода и по мере прохождения через капилляры легко и быстро отдавать его тканям. Тем не менее и кислород, растворенный в плазме, является чрезвычайно важным элементом в кислородном бюджете организма. С одной стороны, он находится почти в полном равновесии с альвеолярным воздухом, с другой — определяет снабжение эритроцитов кислородом. Соотношение давлений кислорода в капиллярной крови и в тканях указывает на дальнейшее его падение при переходе в

ткань. В тканях давление кислорода оказывается ниже, а давление CO_2 — выше, чем в крови.

Способы, позволяющие непосредственно определять давление кислорода в тканях, отсутствуют, поэтому для суждения о нем приходится пользоваться косвенными методами. В настоящее время принято считать, что парциальное давление кислорода в разных тканях различно, будучи обусловлено функциональной способностью ткани. Количество кислорода, доставляемое тканям, значительно превосходит количество, воспринимаемое ими. Ткани обладают специальными механизмами, регулирующими парциальное давление кислорода в них соответственно их потребностям.

Таким образом, переход кислорода из альвеолярного воздуха в кровь есть результат простой диффузии. Давление кислорода в артериальной крови всегда ниже, чем в альвеолярном воздухе. Давление кислорода в тканевой жидкости зависит от количества его, находящегося в растворенном виде, что в свою очередь обусловлено жизнедеятельностью тканей, сопровождающейся постоянным понижением парциального давления кислорода в тканевой жидкости.

Глава III

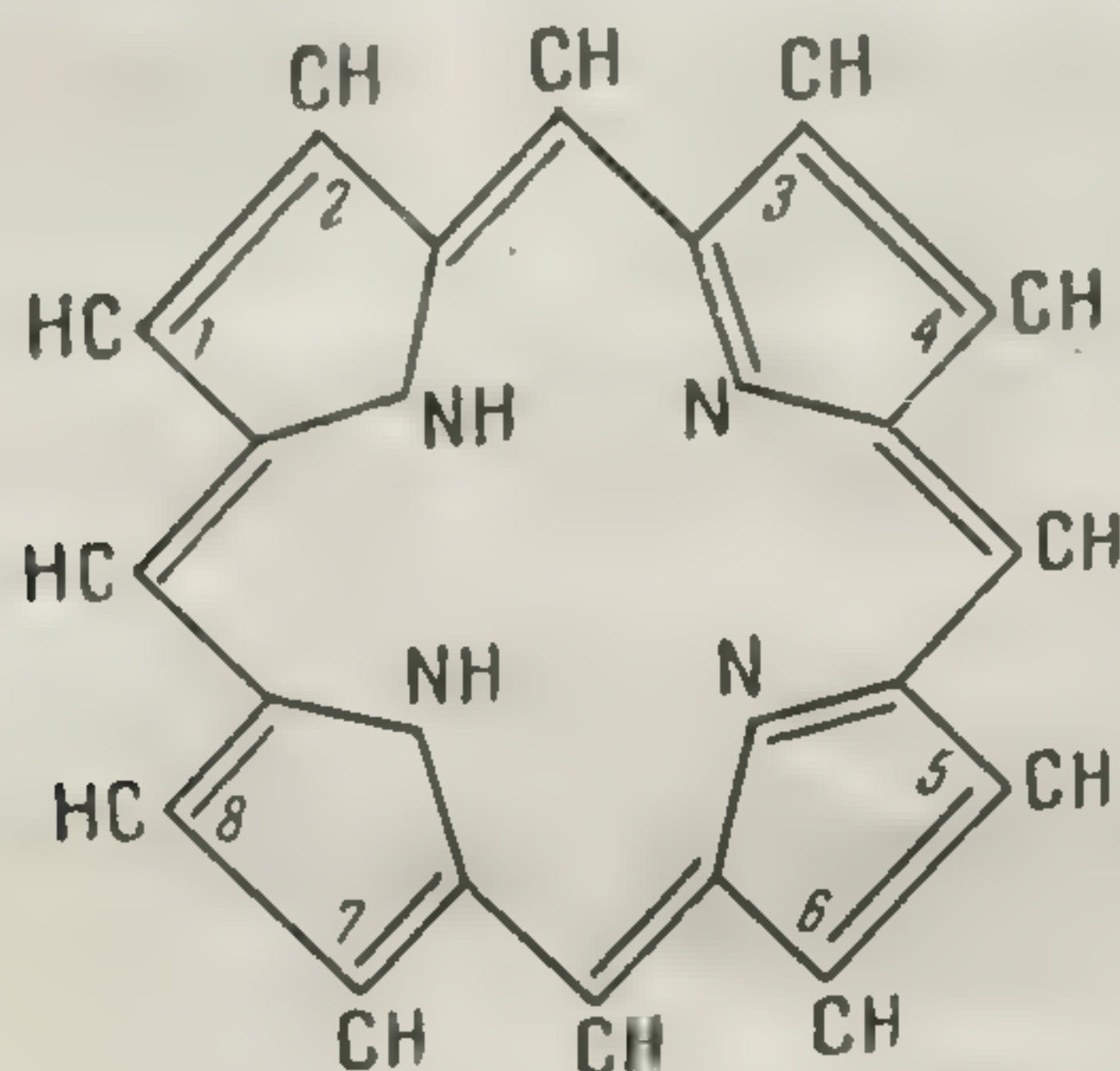
СТРУКТУРА И СВОЙСТВА ГЕМОГЛОБИНА

Как известно, гемоглобин включен в эритроцит, высокоспециализированный элемент крови, что является весьма важным биологическим приспособлением. Растворение гемоглобина в плазме крови создавало бы повышение осмотического давления (более 100 мм ртутного столба), что исключало бы возможность фильтрации крови в почках. К тому же нормальные условия гемодинамики были бы извращены в силу излишней вязкости крови и наступало бы затруднение циркуляции крови на уровне капилляров.

Гемоглобин является сложным белком, хромопротеидом, состоящим из белка (глобина) и простетической группы — гема. Молекулярный вес гемоглобина измерялся неоднократно и оказался равным 66 000—68 000. На долю простетической группы гемоглобина приходится около 4% его веса. Одна молекула гемоглобина содержит 4 гема.

Гем представляет собой комплекс закисного железа с протопорфирином — сложным органическим соединением, принадлежащим очень важному классу веществ — порфиринам. Порфирины широко распространены в органическом мире. Они входят в состав активных групп многих важных ферментов (цитрохромы, каталаза), являются основой хлорофилла зеленых растений. Родоначальником всех порфиринов следует считать порфин, структурная формула которого приведена ниже.

Как видно, порфин представляет собой циклическую



Порфин

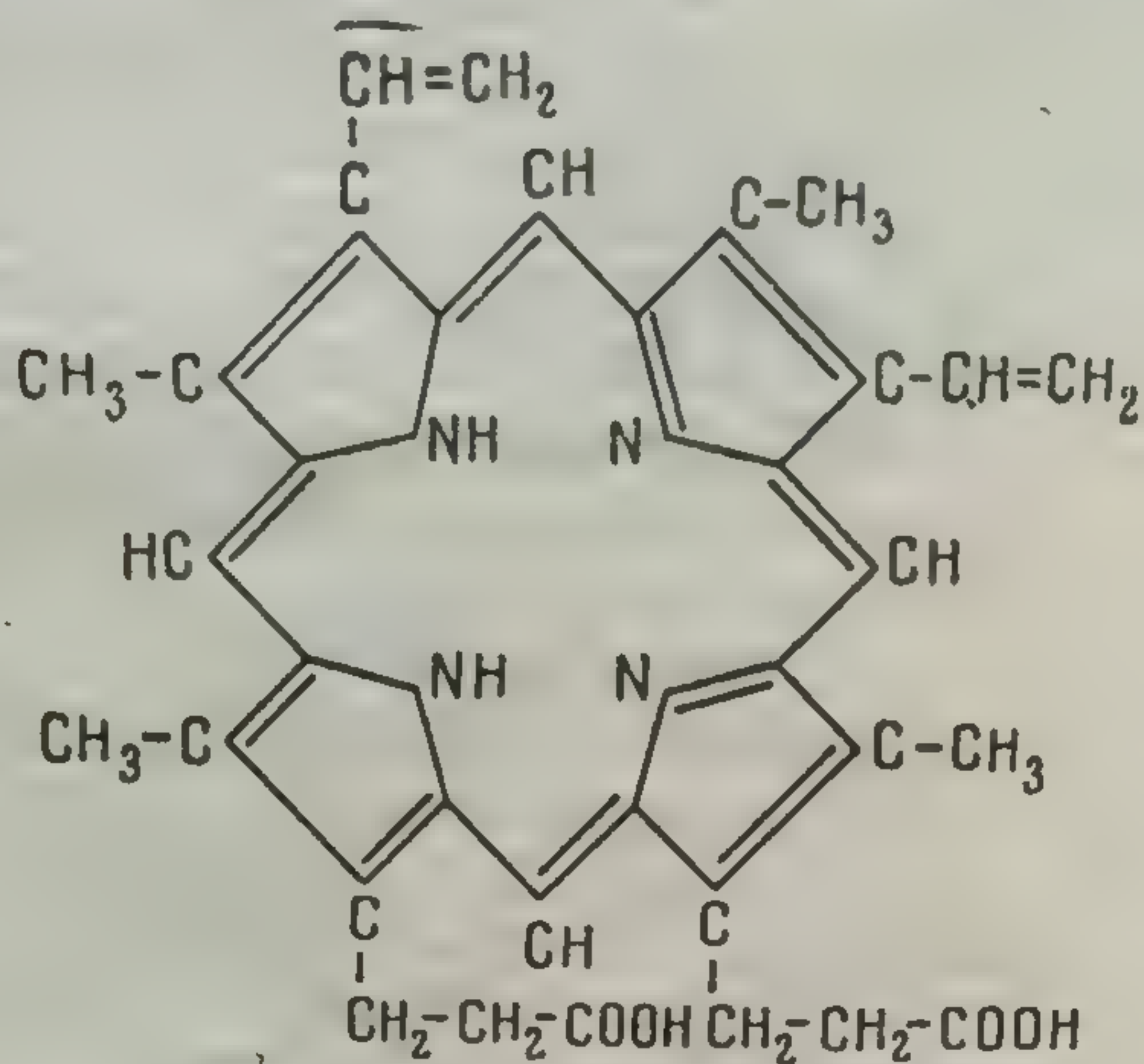
структуру из 4 пиррольных колец, связанных СН-мостиками. При замещении водородов пиррольных колец в положении 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 различными группами получаются разные порфирины. Протопорфин, входящий в состав гемоглобина, представляет собой 1, 3, 5, 8-тетраметил, 2, 4-дивинил, 6, 7-дипропионовокислый порфин. Протопорфин, как и другие порфирины, может образовывать комплексы с металлами — медью, цинком, магнием, железом и т. д.

В этих комплексах металл входит в центр порфиринового кольца, вытесняя 2 атома водорода.

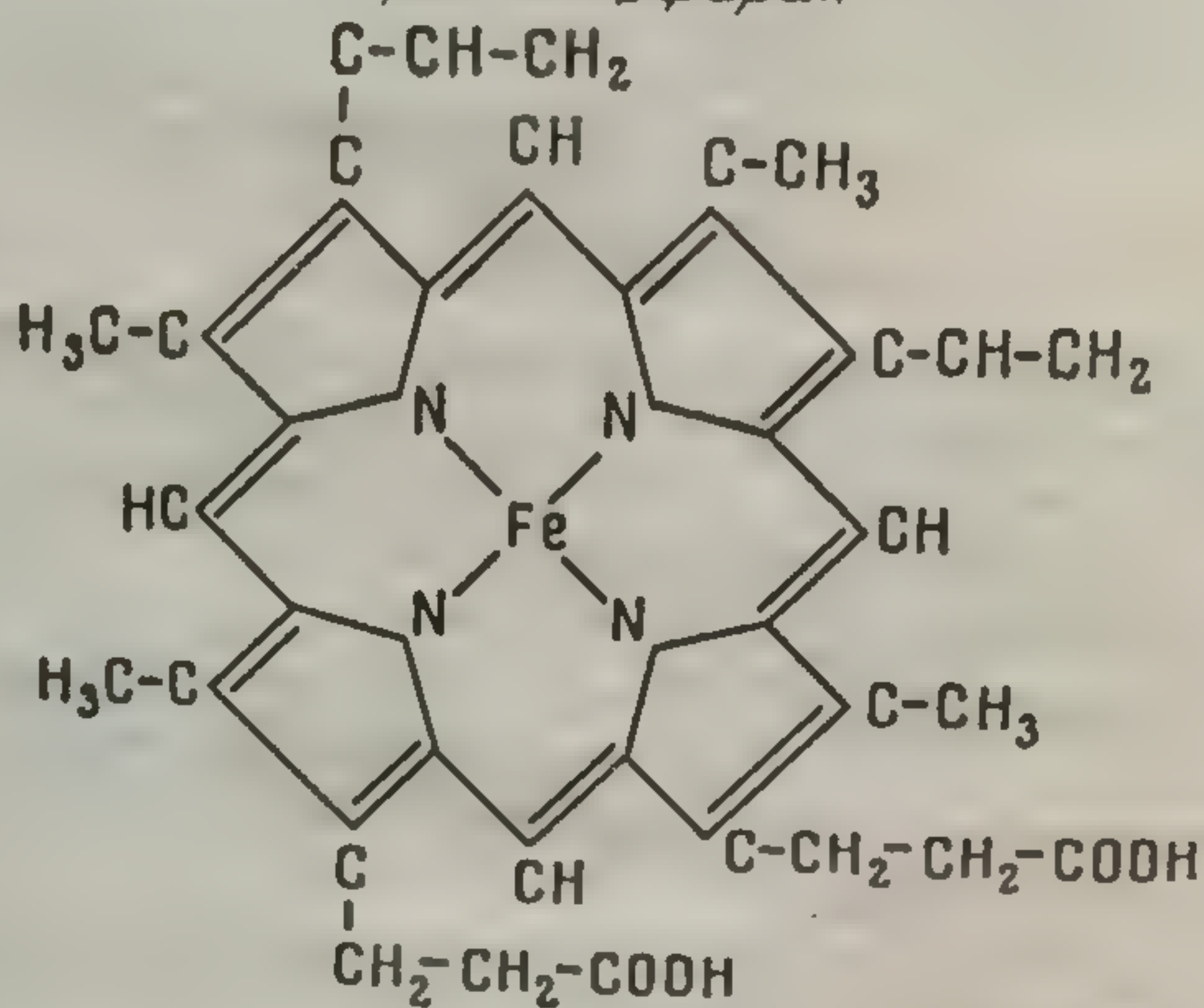
Гем, т. е. комплекс протопорфина с закисным железом, является весьма неустойчивым соединением, легко окисляющимся на воздухе. Структурная формула его приведена ниже.

Как показывают экспериментальные факты, железогема лежит в плоскости порфириновой молекулы на равных расстояниях от азота всех четырех пиррольных ко-

лец, образуя с ними ковалентные связи донорно-акцепторного типа. Следует особо подчеркнуть, что все связи железа с азотом пиррольных колец совершенно равноценны.



Протопорфирин



Гем

В водных растворах под действием кислорода воздуха и других окислителей гем окисляется, железо переходит в окисную форму, теряя один электрон. При этом образуется гемин — комплекс окисного железа с протопорфирином. Структурная формула гемина в водных растворах приведена ниже:

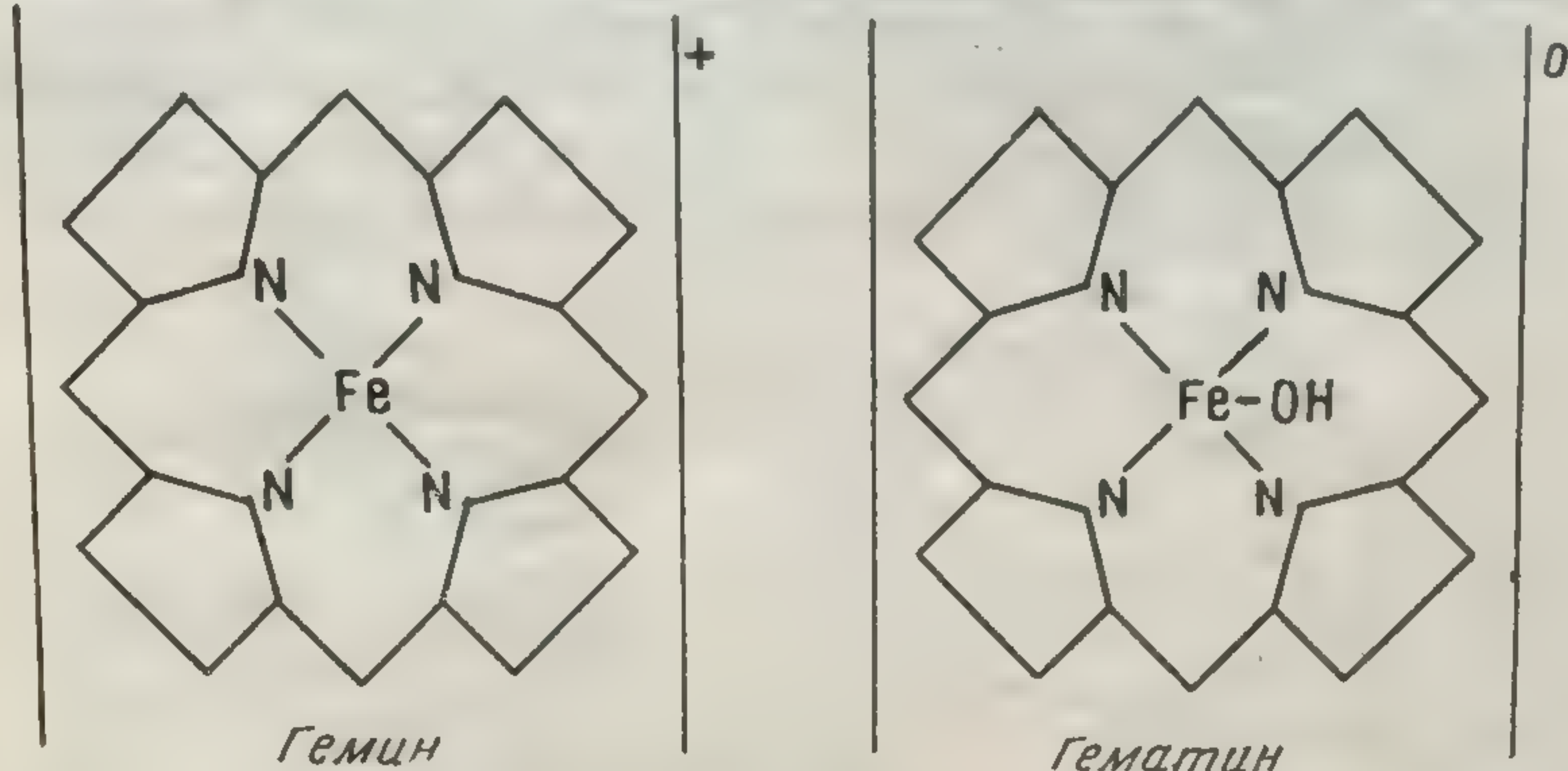
Класс В.
Название
ного атома
Этот атом
кристалла

Вместе с
мостиком от

№
п/п

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18

Как видно, гемин в растворе отличается от гема лишь наличием лишнего положительного заряда у центрального атома железа и является, таким образом, катионом. Это подтверждено экспериментально. При получении кристаллического гемина последний выпадает в осадок



вместе с соответствующим анионом, образуя (в зависимости от состава среды) хлор-, бром-, йодгемин и т. п.

Таблица 4
Аминокислотный состав глобина

№ п/п	Аминокислота	Число мо- лекул ами- нокислоты в одной молекуле глобина
1	Серин	35
2	Аргинин	14
3	Треонин	24
4	Гистидин	36
5	Лизин	38
6	Цистин	2,5
7	Цистеин	3
8	Тирозин	11
9	Триптофан	5
10	Аланин	54
11	Лейцин	75
12	Валин	50
13	Пролин	22
14	Глицин	48
15	Фенилаланин	33
16	Метионин	4,5
17	Глютаминовая кислота	36
18	Аспарагиновая кислота	51

В щелочной среде гемин может присоединять ион гидроксила (ОН); при этом получается гидроксигемин или гематин. Глобин принадлежит к группе глобулярных белков. По некоторым своим свойствам он приближается к альбуминам. В табл. 4 приведен аминокислотный состав глобина (по данным Тристрама).

Как видно из табл. 4, по своему аминокислотному составу гемоглобин отличается от других белков лишь высоким содержанием гистидина. Изоэлектрическая точка

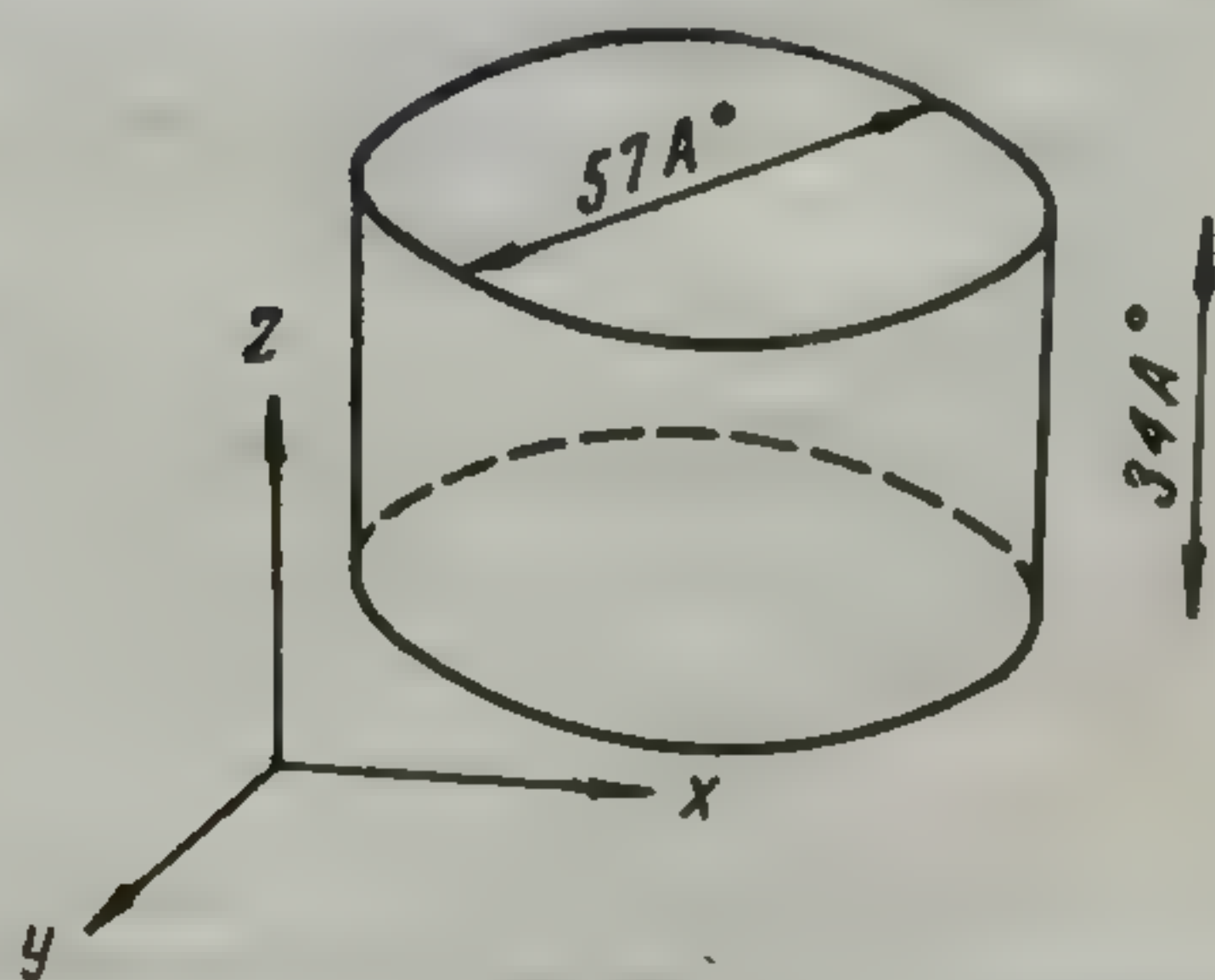


Рис. 1. Схема строения глобина (по Перутцу).

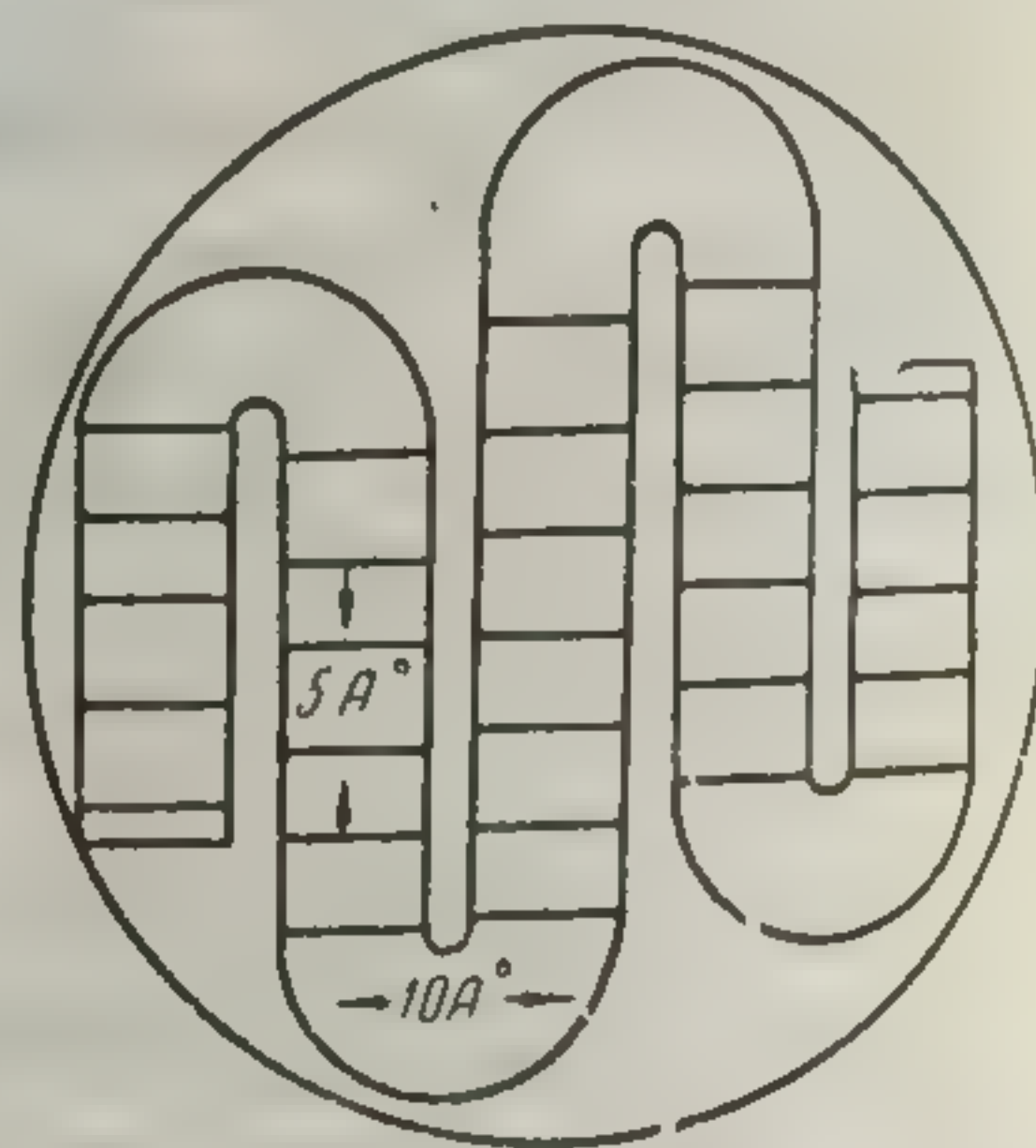


Рис. 2. Расположение полипептидной цепи в глобине (по Перутцу).

глобина лежит в области $pH = 6,9-7,0$. Гемоглобин и его производные (метгемоглобин, оксигемоглобин, СО-гемоглобин) были подвергнуты тщательному исследованию методами рентгеноструктурного анализа. Об их макроструктуре известно в настоящее время больше, чем о структуре других белков. Исследуя структуру метгемоглобина лошади, Перутц пришел к следующей приближенной модели глобина (рис. 1).

По более поздним данным (Брегг, Перутц), истинная форма молекулы не описывается таким правильным цилиндром, а приближается к эллипсоиду вращения.

Молекула гемоглобина состоит в основном из полипептидных цепочек, уложенных в четыре слоя параллельно оси X (рис. 2). Расстояние между отдельными звеньями в каждом слое составляет $10,5 \text{ \AA}$. Звенья в каждом слое уложены по закону плотной упаковки для круглых стержней. Для полипептидной цепочки характерен период повторяемости 5 \AA . Из удельного веса кристаллического гемоглобина можно вычислить, что масса

этой периодически повторяющейся группы приблизительно соответствует массе трех аминокислотных остатков. Их нормальная длина равняется 10 Å. Следовательно, в молекуле они сложены или скручены, причем в этом положении их удерживают, вероятно, водородные связи. В то же время отдельные звенья в цепочке с расстоянием 10 Å друг от друга не могут удерживаться

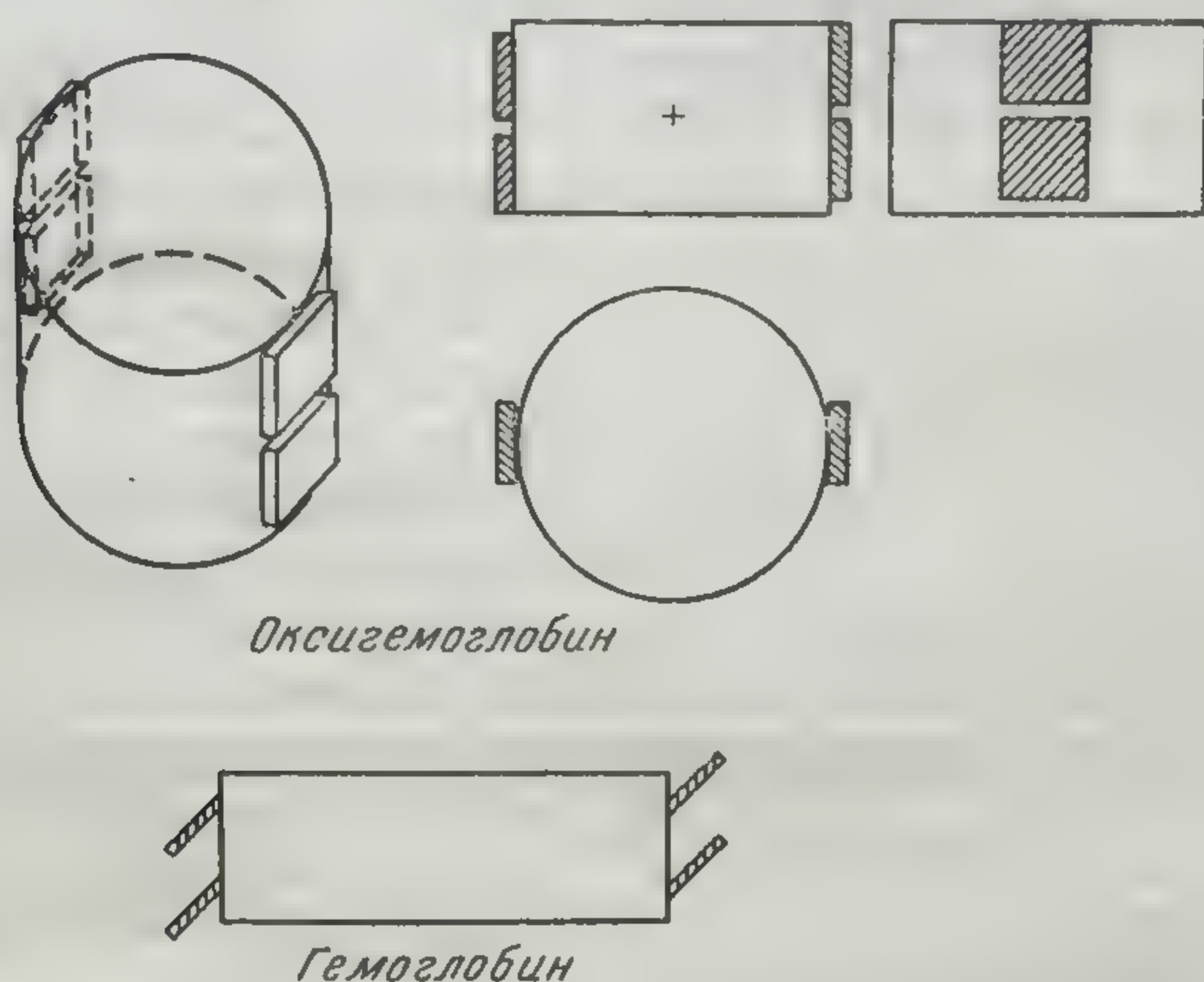


Рис. 3. Расположение гемов в молекулах оксигемоглобина и гемоглобина.

водородными связями. Очевидно, здесь большую роль играют $=S=S=$ мостики и связи через глутаминовую кислоту. Вся цилиндрическая молекула в целом имеет одну ось симметрии второго порядка, проходящую параллельно оси Y через центр цилиндра.

Относительное расположение четырех гемов в молекуле гемоглобина до сих пор непосредственно не установлено. На основании ряда косвенных данных (Перутц; Брэгг и Перутц; Бенет; Уимен) можно прийти к следующим выводам:

1. Плоскости всех гемов приблизительно параллельны друг другу.
2. Гемы примыкают к боковой поверхности глобина.
3. Гемы располагаются попарно, т. е. расстояние между гемами одной пары значительно меньше, чем расстояние между гемами разных пар.

4. Молекула имеет ось симметрии второго порядка, проходящую через середину боковой поверхности цилиндра. При повороте молекулы вокруг этой оси на 180° все молекулярные группы не меняют своего положения.

5. При присоединении кислорода размер молекулы гемоглобина уменьшается, но приблизительная параллельность гемов сохраняется. Можно предположить, что при этом плоскости гемов приближаются к поверхности глобина. На основании сказанного выше можно представить следующую гипотетическую картину структуры гемоглобина (Л. А. Блюменфельд) (рис. 3).

Таким образом, присоединение небольших молекул кислорода (молекулярный вес 32) к атому железа гема в огромной молекуле гемоглобина (молекулярный вес 68 000) приводит к сравнительно резкому изменению макроструктуры молекулы. Одновременно с этим резко меняются спектральные и магнитные свойства молекулы. Это свидетельствует о том, что при присоединении кислорода происходят кардинальные изменения электронной структуры и природы связей атомов железа.

ПРИНЦИПЫ АБСОРБЦИОННОЙ СПЕКТРОСКОПИИ

В этом разделе будут изложены основные принципы абсорбционного спектрального анализа. Мы не ставим своей целью подробное изложение теории и техники абсорбционной спектроскопии, но ограничимся лишь разъяснением основных понятий и законов. Желающим более детально ознакомиться с техникой измерения спектров поглощения, со связью между спектрами поглощения в ультрафиолетовой и видимой области и структурой соответствующих соединений, следует обратиться к специальным руководствам (Гаррисон, Лорд и Лубуров; В. М. Татевский).

Как известно, излучение, или свет, представляет собой поперечные электромагнитные колебания, распространяющиеся в пустоте со скоростью $C = 3 \cdot 10^{10}$ см/сек. Основной характеристикой излучения является длина волны, обычно обозначаемая греческой буквой λ (лямбда). Как правило, в качестве единиц измерения длины волн в видимой и ультрафиолетовой частях спектра используют миллимикроны ($m\mu$) или ангстремы

$(\text{Å}) \cdot 1 m\mu = 10^{-8} \text{ см.}$
Спектр излучения в Границах 800 $m\mu$ (к 400 $m\mu$ (фира). Обычно ключена междлин волн и туры, поскольку поглощается. Если изходит через кость или При этом по-разному характерно поглощают. Для приборов фотометр разец прока света, в интерес падает в которого В этом длинами щением. При пропуск при раз той или дуемым тат, пол ним и т. Погл ленным ре погл при ис творит погло

$$(\text{\AA}) \cdot 1 \text{ м}\mu = 10^{-3} \mu = 10^{-6} \text{ мм} = 10^{-7} \text{ см}; 1 \text{\AA} = 0,1 \text{ м}\mu = 10^{-8} \text{ см}.$$

Спектром называется упорядоченное расположение излучения в пространстве в соответствии с длинами волн. Границами видимой области спектра принято считать 800 м μ (красная, или длинноволновая, граница) и 400 м μ (фиолетовая, или коротковолновая, область спектра). Обычно исследуемая ультрафиолетовая область заключена между 400 и 200 м μ . Исследование в области длин волн короче 200 м μ требует специальной аппаратуры, поскольку излучение с этими длинами волн поглощается воздухом.

Если излучение какого-нибудь источника света проходит через исследуемое вещество (твердое тело, жидкость или раствор), то часть излучения поглощается. При этом излучение разных длин волн поглощается по-разному. В результате получается спектр поглощения, характеризующий способность исследуемого вещества поглощать излучение с различными длинами волн.

Для исследования спектра поглощения используют приборы двух основных типов: спектрографы и спектрофотометры. При использовании спектрографов через образец пропускают непосредственно излучение от источника света, дающего, как правило, непрерывный спектр в интересующей области длин волн. Затем излучение попадает в спектральный аппарат, на приемном устройстве которого (глаз, фотопластинка) получают спектр. В этом спектре интенсивность излучения с различными длинами волн будет меняться в соответствии с поглощением этих длин волн образцом.

При использовании спектрофотометра через образец пропускают поочередно монохроматическое излучение при разных длинах волн и исследуют, как излучение той или иной длины волны поглощается данным исследуемым образцом. Легко понять, что конечный результат, полученный с помощью обоих приборов, будет одним и тем же.

Поглощение света веществом подчиняется определенным законам. Мы рассмотрим эти законы на примере поглощения света растворами. Следует отметить, что при исследовании спектра растворенного вещества растворитель должен быть прозрачным, т. е. не должен поглощать лучей в данной области спектра. Для учета

рассеяния излучения в растворителе, отражения от стенок кюветы и т. п. используются специальные технические приемы. Изложенные ниже законы поглощения строго выполняются лишь для монохроматического излучения.

Рассмотрим следующий пример. Пусть на кювету с плоскопараллельными стенками, содержащую раствор

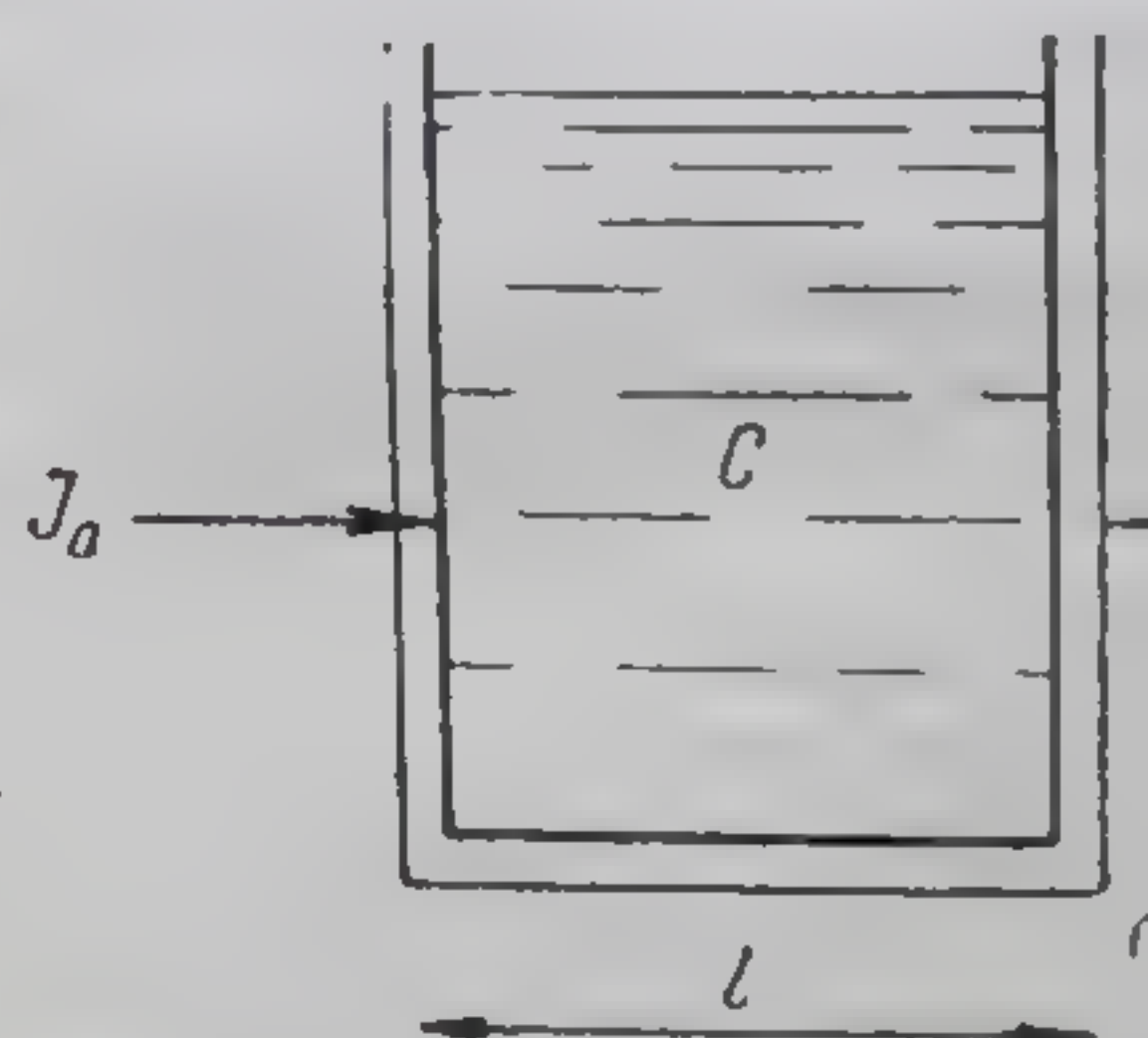


Рис. 4. Объяснение в тексте.

исследуемого вещества с концентрацией C и толщиной слоя l , падает монохроматическое излучение (т. е. излучение с одной длиной волны) с интенсивностью I_0 . После прохождения через раствор интенсивность излучения за счет поглощения растворенным веществом снизится до I (рис. 4).

В качестве меры поглощения удобно принять величину так называемой оптической плотности $d = \lg \frac{I_0}{I}$.

Таким образом, при отсутствии поглощения

$$I = I_0 \text{ и } d = \lg \frac{I_0}{I_0} = \lg 1 = \lg 0.$$

Если образец полностью поглощает излучение данной длины волны, то $I = 0$ и $d = \infty$

Если образец поглощает 90% падающего излучения, то

$$I = 10 \% \text{ и } d = \lg \frac{100}{10} = 1 \text{ и т. д.}$$

Установлено, что оптическая плотность прямо пропорциональна толщине слоя (закон Ламберта) и концентрации (C) поглощающего вещества (закон Бера).

Таким образом, оптическая плотность при одной длине волны не может являться характеристикой поглощающего вещества, так как она зависит от толщины слоя и концентрации вещества.

Оптическая плотность, отнесенная к единице толщины слоя, т. е. оптическая плотность растворов при толщине слоя 1 см, называется экстинкцией ($E = \frac{d}{l}$). Экстинкция, естественно, уже не зависит от толщины слоя.

Оптическая плотность, отнесенная не только к единице толщины слоя, но и к единице концентрации, называется коэффициентом поглощения:

$$K = \frac{d}{C \cdot l} = \frac{1}{l \cdot C} \lg \frac{I_0}{I}.$$

Таким образом, коэффициент поглощения при данной длине волны не зависит ни от толщины слоя, ни от концентрации и является характеристикой поглощающего вещества. Численная величина коэффициента поглощения зависит от выбора единиц, в которых измеряется концентрация. Если концентрация измеряется в молях на литр, то употребляют название «молярный коэффициент поглощения», который обозначают обычно буквой E (эпсилон).

Полной характеристикой поглощающего вещества является не значение коэффициента поглощения при одной длине волны, а «кривая поглощения», показывающая зависимость поглощения от длины волны в целом интервале длин волн. В качестве примера ниже приводится кривая поглощения оксигемоглобина в видимой области спектра.

Мы видим, что в области спектра от 600 до 500 мμ кривая имеет две полосы поглощения и характеризуется двумя максимумами при 540 и 576 мμ. Такая кривая и является строго индивидуальной характеристикой данного вещества.

Глава IV

ПРОИЗВОДНЫЕ ГЕМОГЛОБИНА В НОРМЕ И ПРИ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ

В нормальных условиях в крови имеется: гемоглобин, оксигемоглобин, метгемоглобин. Кроме этих произ-

¹ Часто коэффициентом поглощения называют несколько иную величину с использованием натурального логарифма: $K = \frac{1}{C l} \ln \frac{I_0}{I}$.

водных, мы рассмотрим также карбоксигемоглобин, сульфгемоглобин, гемо- и гемихромогены и метгем-альбумин.

Гемоглобин. Гемоглобин присутствует в равновесии с оксигемоглобином при любых парциальных давлениях кислорода. Больше всего его в венозной крови, где парциальное давление кислорода мало. Гемоглобин можно получить восстановлением оксигемоглобина гидразином, гидросульфитом натрия ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$) и некоторыми другими восстановителями, а также эвакуацией

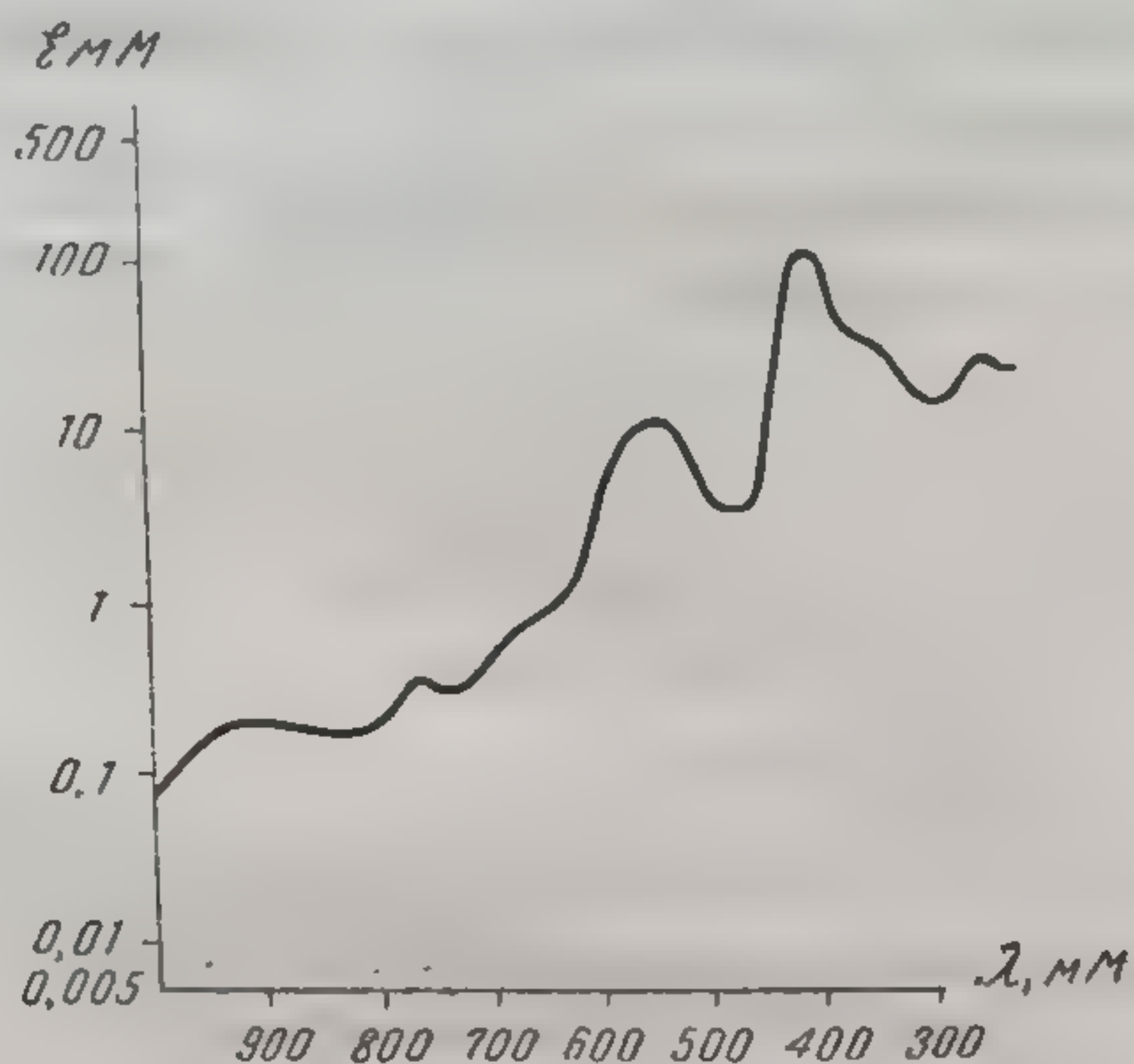


Рис. 5. Кривая поглощения гемоглобина.

крови или растворов оксигемоглобина. Гемоглобин легко обнаруживается с помощью карманного спектро-скопа по широкой полосе поглощения в зеленой области спектра. В видимой области спектра гемоглобин имеет две полосы с максимумами поглощения при 556 и 430 мμ. Последняя полоса носит название полосы Соре. Миллимолярные коэффициенты поглощения для $\lambda_{\text{макс}}$ этих полос из расчета на 1 гем равны соответственно 13—13,5 и 118—134.

Кривая поглощения гемоглобина приведена на рис. 5.

Оксигемоглобин. Оксигемоглобин образуется при присоединении молекулярного кислорода к железу гема. Состояние окисления железа при этом не изменяется и железо остается закисным. В видимой области спек-

тра оксигемоглобин характеризуется тремя полосами поглощения — 576 $\text{m}\mu$ (α -полоса), 540 $\text{m}\mu$ (β -полоса) и 414 $\text{m}\mu$ (полоса Core). Миллимолярные коэффициенты поглощения из расчета на один гем равны соответственно 15,34; 14,5 и 125. С помощью карманного спектроскопа оксигемоглобин легко узнать по двум четким α - и β -полосам в зеленой области спектра. При этом полоса, расположенная ближе к красной области спектра, уже и более интенсивна. Кривая поглощения оксигемоглобина приведена на рис. 6.

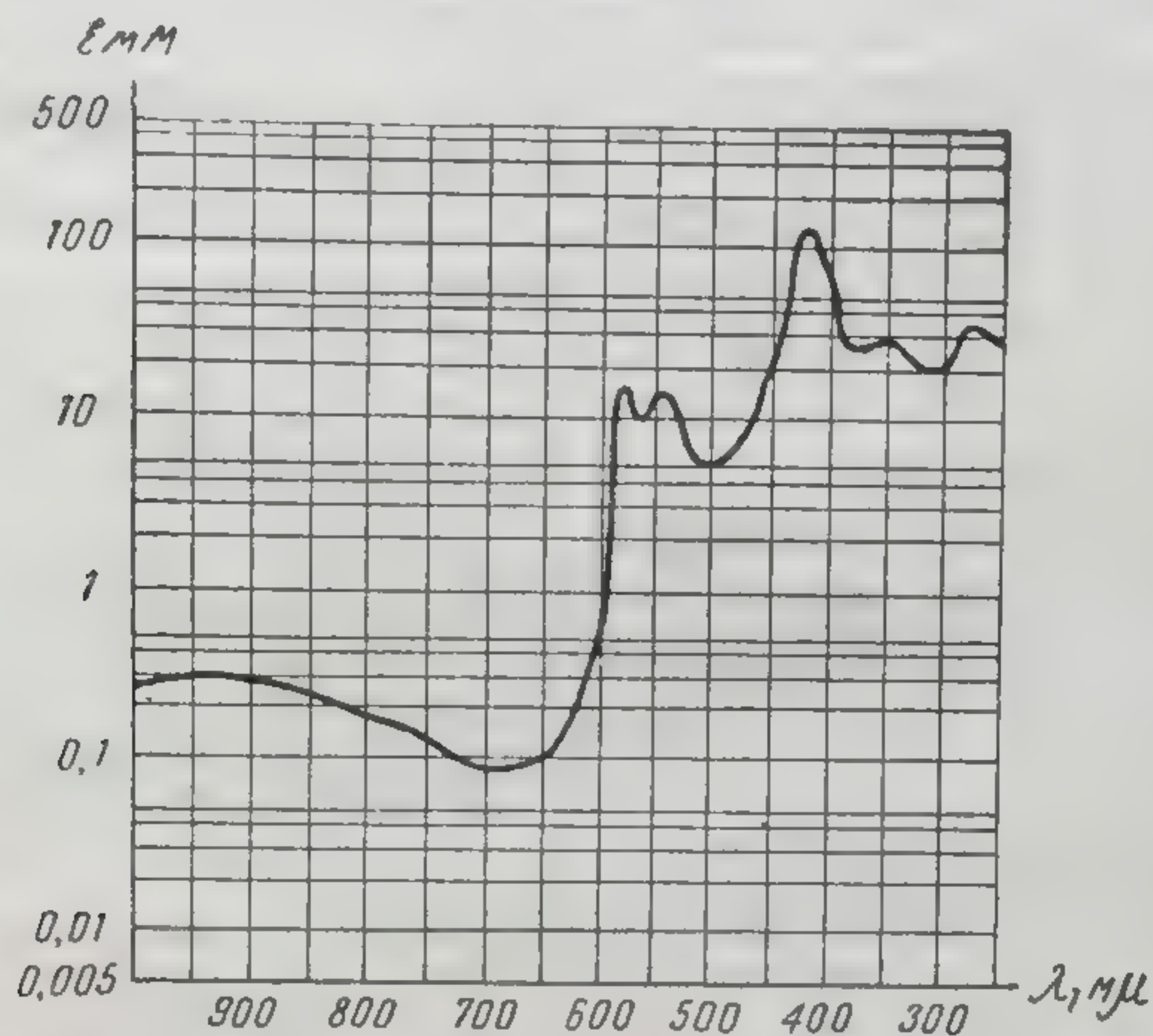


Рис. 6. Кривая поглощения оксигемоглобина.

Метгемоглобин. Метгемоглобин образуется при окислении гемоглобина и представляет собой комплекс гема с нативным глобином. Искусственно можно получить метгемоглобин, окисляя оксигемоглобин красной кровяной солью. Спектр метгемоглобина зависит от рН среды. Ранее уже было отмечено, что в щелочной среде гемин присоединяет ионы OH^- , образуя гематин. В слабнокислой и нейтральной среде метгемоглобин характеризуется полосой поглощения в красной области спектра с максимумом при 630 $\text{m}\mu$ (миллимолярный коэффициент поглощения 3,8). По этой полосе метгемоглобин легко обнаруживается с помощью карманного спектроскопа. Кроме того, в спектре наблюдаются еще две полосы поглощения — при 500 $\text{m}\mu$ (E_{mM} — 9,5) и при 406 $\text{m}\mu$ — полоса Core (E_{mM} — около 150).

В щелочной среде метгемоглобин не обладает стабильной спектральной характеристикой, так как, помимо превращения гема в гемитин, постепенно идет денатурация глобина и отщепление простетической группы. Можно отметить только появление двух размытых полос в зеленой области спектра.

Известно, что метгемоглобин в небольших количествах имеется в крови даже в нормальных условиях. Его появление связано с тем, что при присоединении кислорода к гемоглобину небольшая часть кислорода не присоединяется к железу, а окисляет его. Таким образом, в процессе переноса кислорода все время происходит окисление гемоглобина. Образующийся метгемоглобин восстанавливается в гемоглобин с помощью восстановительных ферментативных систем эритроцита. Основным субстратом в этом процессе является глюкоза. В этом и заключается собственное дыхание эритроцитов, причем гемоглобин в данном случае выполняет функцию, которую в тканях осуществляют ферменты цитохромной системы. В результате постоянного образования и восстановления метгемоглобина устанавливается равновесие и в крови в каждый данный момент всегда имеются небольшие (0,5—1%) количества метгемоглобина. По данным Н. Н. Савицкого, этот «физиологический» метгемоглобин играет в организме весьма важную роль. Метгемоглобин обладает способностью связывать токсические вещества типа сульфидов и цианидов. В процессе метаболизма постоянно вырабатываются небольшие количества таких токсических веществ, и «физиологический» метгемоглобин защищает такие важные участки организма, как, например, дыхательный центр, от проникновения туда токсических веществ, блокирующих цитохромоксидазу. В связи с этим свойством метгемоглобина при отравлении цианистыми соединениями в кровь в качестве терапевтического средства вводят метгемоглобинообразователи, например большие дозы метиленовой синьки.

Метгемоглобинообразование, т. е. частичное превращение гемоглобина в метгемоглобин, приводит не только к уменьшению количества гемоглобина, способного переносить кислород. В этом смысле метгемоглобинемия не равнозначна геморрагии. Превращение 50% гемоглобина в метгемоглобин приводит к значительно

больше
глобин
окислен
«портит
изменя
ным гем
железа
мо от д

Поэтому
превратил
не значит
а 50% м
При этом
ваться и
одним, дв
гемоглоби
но резко у
немиях кр
ческой фо
взаимодей
вать кисло
ации и гем
глощения
3 Чарн

большей аноксии, чем простая потеря половины гемоглобина крови. Это связано с тем, что при частичном окислении гемоглобина в метгемоглобин не только «портится» подвергшийся окислению гемоглобин, но и изменяется кривая диссоциации оставшегося неокисленного гемоглобина. Можно считать, что при окислении железа каждый гем окисляется практически независимо от других гемов той же молекулы гемоглобина.

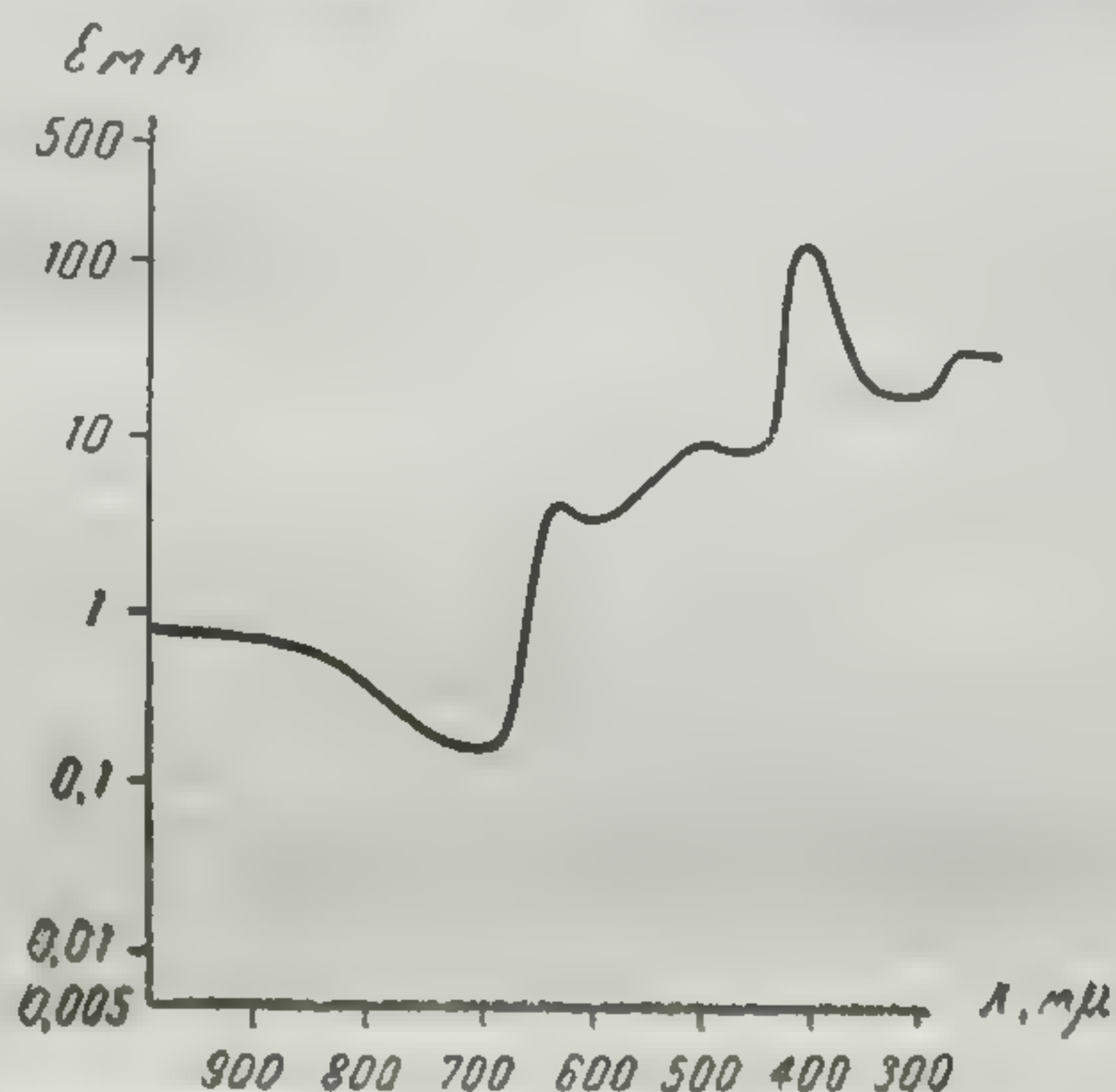


Рис. 7. Кривая поглощения метгемоглобина.

Поэтому когда говорят, например, что в метгемоглобин превратилось 50% всего количества гемоглобина, то это не значит, что 50% гемоглобина полностью окислилось, а 50% молекул остались совершенно незатронутыми. При этом, кроме указанного выше, должны образовываться и частично измененные молекулы гемоглобина с одним, двумя и тремя окисленными гемами в молекуле гемоглобина. Поэтому гем — гем взаимодействие должно резко уменьшиться. Действительно, при метгемоглобинемиях кривая диссоциации приближается к гиперболической форме, характерной для отсутствия гем — гем взаимодействия, и способность оксигемоглобина отдавать кислород тканям резко падает (о кривой диссоциации и гем — гем взаимодействии см. ниже). Кривая поглощения метгемоглобина приведена на рис. 7.

Карбоксигемоглобин. Хорошо известно, что даже при небольших концентрациях окись углерода (СО) вытесняет кислород из связи с гемоглобином, образуя карбоксигемоглобин, неспособный служить переносчиком кислорода. Спектр поглощения карбоксигемоглобина весьма напоминает спектр поглощения оксигемоглобина и различить их с помощью карманного спектроскопа очень трудно. Альфа- и бета-полосы поглощения карбоксигемоглобина лишь незначительно смещены в коротковолновую область спектра и расположены соответственно при 570 и 538 мμ. Их ширина и интенсивность приблизительно равны и миллимолярные коэффициенты поглощения составляют около 14,5. Полоса Со-ре расположена при 418 мμ, EmM — 159.

Для определения карбоксигемоглобина с помощью карманного спектроскопа обычно пользуются следующим приемом: к пробе крови, в которой предполагают присутствие карбоксигемоглобина, добавляют восстановитель, например гидросульфит натрия. При этом оксигемоглобин превращается в гемоглобин, а карбоксигемоглобин не изменяется. Таким образом, сохранение двух характерных полос поглощения в зеленой области спектра после добавления восстановителя свидетельствует о наличии карбоксигемоглобина. Следует отметить, что повышенное «сродство» гемоглобина к окиси углерода не означает повышенную скорость присоединения СО к гемоглобину. Как показывают эксперименты, скорость присоединения СО к гемоглобину не выше, а примерно в 10 раз ниже скорости присоединения кислорода к гемоглобину. Однако скорость отщепления СО от гемоглобина приблизительно в 3600 раз меньше соответствующей скорости для кислорода. Поэтому хотя СО и присоединяется медленнее, но, присоединившись, остается в связанном виде значительно дольше, чем кислород.

В присутствии СО идут два обратимых процесса:



Равновесие во втором процессе значительно сильнее сминуто вправо, чем в первом. Поэтому, несмотря на малую скорость присоединения СО даже при небольших концентрациях окиси углерода, она постепенно вытесняет кислород из связи с гемоглобином.

Так, при содержании во вдыхаемом воздухе 0,1% СО 50% гемоглобина превращается в карбоксигемоглобин. При наличии в воздухе 0,3% СО количество карбоксигемоглобина в крови достигает 60—75%.

Из вышеизложенного ясно, что для удаления окиси углерода необходимо повысить содержание кислорода и понизить содержание СО во вдыхаемом воздухе.

Присоединение СО — обратимый процесс и при повышенном содержании кислорода увеличивается вероятность того, что после отщепления молекулы СО ее место будет занято не новой молекулой СО, а кислородом. Следует отметить, что к отравлению окисью углерода приложимы те же рассуждения, что и в случае метгемоглобинемии. Частичная замена кислорода на СО не только уменьшает количество гемоглобина, способного переносить кислород, но и ухудшает (приближая к гиперболической форме) кривую диссоциации оставшегося неповрежденным гемоглобина. На рис. 8 представлена кривая поглощения карбоксигемоглобина.

Сульфгемоглобин. Точная химическая характеристика этого соединения не известна. Очевидно, в сульфгемоглобине к железу гемоглобина каким-то образом присоединена группа, содержащая серу. Образование сульфгемоглобина происходит при воздействии сероводорода на восстановленный гемоглобин. Известно, однако, что в организме сероводород не абсорбируется в количествах, достаточных для накопления сульфгемоглобина в крови. Это может иметь место только в резко выраженных случаях гнилостного брожения в кишечнике. В нормальных условиях H_2S разрушается или выделяется легкими. Но в условиях избыточного накопления H_2S или в присутствии веществ, ускоряющих его воздействие на гемоглобин, может наступить сульфгемоглобинемия. Так, известно сульфгемоглобинообразование при комбинированном введении сернокислого магния и сульфаниламидов, когда имеется сочетанное воздействие упомянутых факторов. В крови содержание сульфгемоглобина редко превышает 10%. Образование сульфгемоглобина, по-видимому, не приводит к разрушению эритроцитов, и в плазме его не удается обнаружить, кроме очень тяжелых случаев бактериемии. Некоторые исследователи предполагают, что сульфгемоглобин отличается от гемоглобина не только тем, что к атому железа

присоединена какая-то серусодержащая группа, но и тем, что при образовании сульфгемоглобина разрывается один из СН-мостиков порфиринового кольца.

До настоящего времени еще нет достоверных данных, подтверждающих это предположение. Известно лишь, что в организме образование сульфгемоглобина необратимо. Средств для превращения сульфгемоглобина в нормальный гемоглобин до сих пор нет.

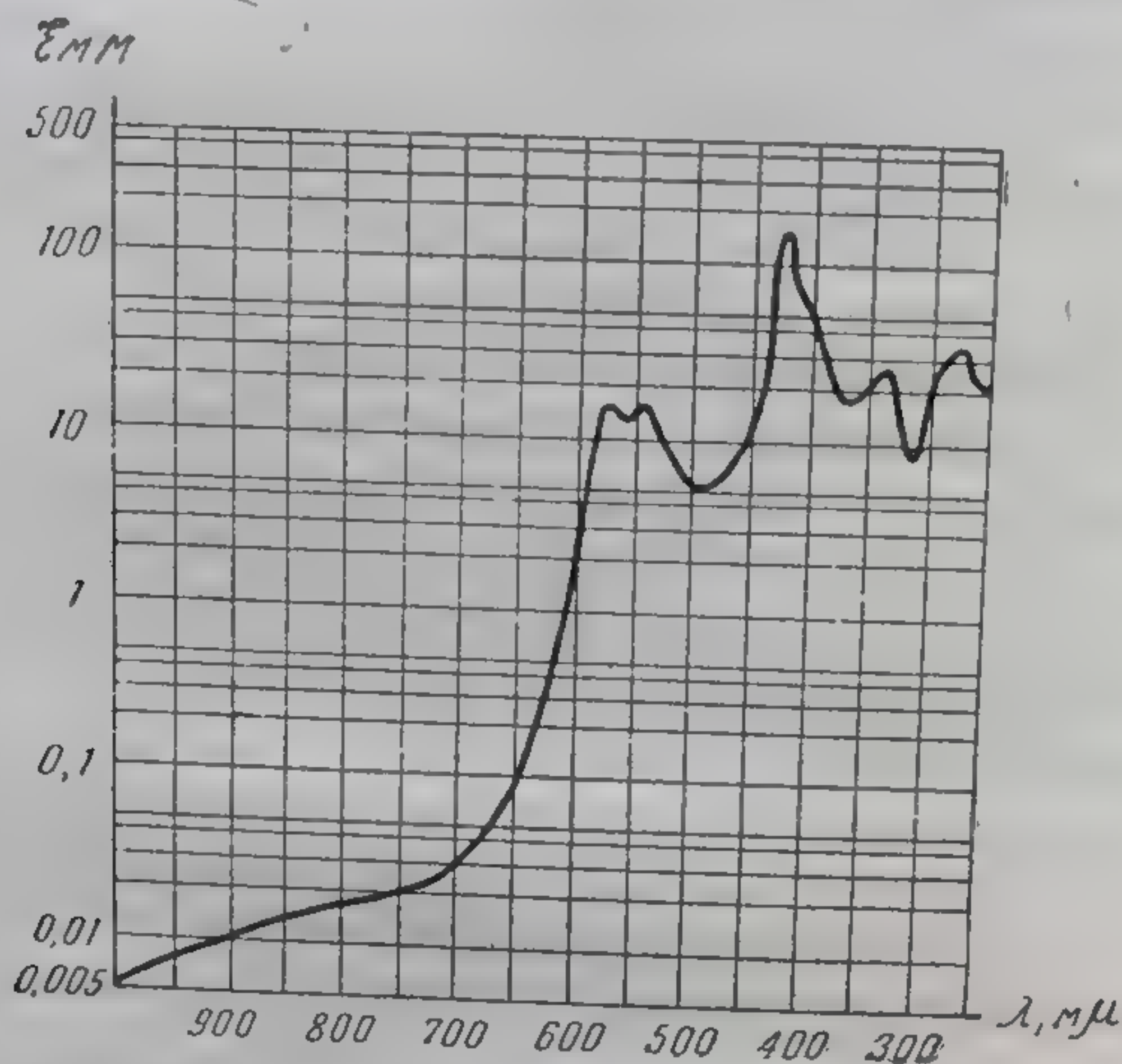


Рис. 8. Кривая поглощения карбоксигемоглобина.

По своей спектральной характеристике сульфгемоглобин несколько напоминает метгемоглобин. Имеется характерная полоса поглощения в красной области спектра — 618 мμ, т. е. ближе к желтой области, чем у метгемоглобина. Визуально с помощью карманного спектроסקопа сульфгемоглобин трудно отличить от метгемоглобина с его характерной полосой в данной области — 630 мμ. Дифференцировать сульфгемоглобин от метгемоглобина удастся косвенным путем при добавлении в испытуемый раствор гемоглобина восстановителя (гидросульфит натрия). При наличии метгемоглобина происходит его восстановление в гемоглобин и полоса 630 мμ исчезает, в то время как полоса сульфгемоглобина 618 мμ сохраняется.

Гемохром
оксигемоглобин
ется, но свя
Поскольку п
специфическ
к окислению
мгновенно ок
дуктом денат
называвшийс
с денатуриро
Глобингем
характеристи
сит от услови
нии. Если до
витель, напри
глобингемохро
При этом
рованный гло
лекул гема с
белка приводи
Молекула гло
липептидные
в клубок с ха
В то время
им иммунохим
денатурирован
под влиянием
чи, спирт, ацет
ся пространств
нативном глоб
сти против ато
в денатуриров
ным и для др
азотистые груп
вого кольца. Г
денатурирован
но. В зависимо
характеризова
дингемохром
Глобингемс
очень характе
зеленой обла
558 мμ; в

Гемохром. При воздействии на гемоглобин (или оксигемоглобин) тепла или щелочи белок денатурируется, но связь с простетической группой сохраняется. Поскольку при денатурации гемоглобин теряет все свои специфические свойства, в том числе и устойчивость к окислению на воздухе, железо гема практически мгновенно окисляется. Поэтому непосредственным продуктом денатурации является глобингемихром (ранее называвшийся катгемоглобином), т. е. комплекс гемина с денатурированным глобином.

Глобингемихром не обладает четкой спектральной характеристикой и, более того, его спектр сильно зависит от условий (например, рН) и изменяется при стоянии. Если до или после денатурации добавить восстановитель, например гидросульфита натрия, то образуется глобингемохром.

При этом в отличие от нативного глобина денатурированный глобин может присоединить очень много молекул гема с образованием гемохромов. Денатурация белка приводит к нарушению специфической структуры. Молекула глобина теряет цилиндрическую форму, полипептидные цепочки разворачиваются и превращаются в клубок с хаотическим расположением аминокислот.

В то время как нативные белки различаются по своим иммунохимическим и ферментативным свойствам, денатурированные белки лишены этих различий, ибо под влиянием денатурирующих агентов (кислоты, щелочи, спирт, ацетон, эфир, тепло, излучение и пр.) теряется пространственная конфигурация. В то время как в нативном глобине гемы располагались у его поверхности против атомов азота имидазольных колец гистидина, в денатурированном глобине железо становится доступным и для других группировок, к железу подходят азотистые группы с обеих сторон плоскости порфиринового кольца. Поэтому комплексы гема с различными денатурированными белками не различаются спектрально. В зависимости от того, с чем связан гем, можно характеризовать гемохромы как глобингемохром, пириндингемохром и пр.

Глобингемохром, как и другие гемохромы, имеет очень характерный спектр поглощения — две полосы в зеленой области. Первая очень интенсивная, но узкая — 558 мμ; вторая — широкая, гораздо менее интенсивная

при 528 мμ. Конечно, в условиях организма такие глубокие изменения, как денатурация, никогда не наблюдаются. Характерный спектр поглощения глобин- или пиридингемохрома часто используются для обнаружения малых количеств гемоглобина. Различные изменения белковой компоненты гемоглобина, наблюдаемые при некоторых патологических состояниях, обычно не приводят к заметным изменениям спектра гемоглобина. Для их обнаружения применяют другие методы (реакция трансгемирования, скорость тепловой или щелочной денатурации).

Устойчивость гемоглобина по отношению к действию денатурирующих агентов является весьма важной его характеристикой. Это свойство может резко отличать гемоглобины близких видов животных, не отличимых по своей спектральной характеристике.

Мерой устойчивости гемоглобина по отношению к денатурации может явиться скорость образования глобингемохрома, измеряемая по появлению его характерного спектра при воздействии слабых концентраций щелочи. Этот метод, как и рассматриваемая ниже реакция трансгемирования, может вскрыть весьма тонкие изменения белковой компоненты гемоглобина при различных патологических состояниях. На основе различной устойчивости по отношению к щелочной денатурации гемоглобинов различных видов животных был разработан (А. А. Блюменфельд и С. Э. Красовицкая) простой, объективный и доступный метод, позволяющий отличать кровь человека от крови ряда животных: собаки, кошки, крысы, кролика, козы, барана, петуха и быка, а также кровь этих животных друг от друга. Указанный метод применим также при изучении старых кровяных пятен, что делает его весьма ценным способом при изучении вещественных доказательств в судебно-медицинской практике.

Метгемальбумин. При ряде патологических состояний (черная лихорадка, гемолитическая желтуха, гемоглобинурия) в плазме крови удается обнаружить комплекс окисленного гема с белком плазмы альбумином — метгемальбумин. Появление его обусловлено особым нарушением синтеза гемоглобина, в связи с чем связь между гемом и глобином становится очень непрочной, чем очень легко отрывается от глобина и переходит в

плазму (эритроциты)
альбумином.
В момент
в связи с чем
гемальбумин
лосу поглощения
Визуально
тифицирован
бином. Одно
указывает
вора Na_2CO_3
метгемоглобин
630 мμ, а в
лоса в этой

Отличить
и другим
воротку (пл
карманного
области спе
ное патолог
мином.

Можно
диагноз эн
имеет мест
ослабление
гемальбуми

РЕАКЦИЯ

Как уже
ством гемо
присоединя
глобина с
вать в вид
в виду, что
деле содер
следовате
формулу
 $\text{Hb}(\text{O}_2)_4$
нее прост

плазму (эндогенный гемолиз), где и «связывается» альбумином.

В момент своего отрыва от глобина гем окисляется, в связи с чем новое соединение и носит название метгемальбумина. Это соединение имеет характерную полосу поглощения в красной области спектра $\lambda = 624 \text{ м}\mu$. Визуально карманным спектроскопом его трудно идентифицировать и обычно его смешивают с метгемоглобином. Однако дифференцировать оба соединения, как указывает Лемберг, удается при добавлении 1% раствора Na_2CO_3 (Лемберг и Легге). Щелочной раствор метгемоглобина не имеет полосы поглощения при 630 $\text{м}\mu$, а если в растворе есть метгемальбумин, то полоса в этой области остается.

Отличить метгемальбумин от метгемоглобина можно и другим способом. Центрифугированием отделяют сыворотку (плазму) от эритроцитов. Если с помощью карманного спектроскопа полоса поглощения в красной области спектра обнаруживается в плазме, значит данное патологическое производное является метгемальбумином.

Можно полагать, что в ряде случаев, когда ставится диагноз эндогенной метгемоглобинемии, на самом деле имеет место патология синтеза глобина, приводящая к ослаблению связи гема с глобином и образованию метгемальбумина в плазме.

Глава V

РЕАКЦИЯ ГЕМОГЛОБИНА С КИСЛОРОДОМ

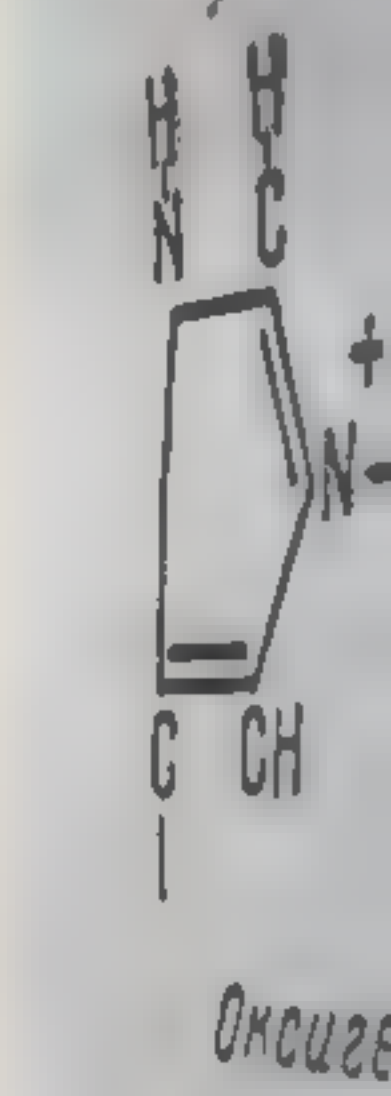
Как уже отмечалось ранее, наиболее важным свойством гемоглобина является его способность обратимо присоединять молекулярный кислород. Реакцию гемоглобина с кислородом мы будем схематически записывать в виде: $\text{Hb} + \text{O}_2 \rightleftharpoons \text{HbO}_2$. При этом следует иметь в виду, что каждая молекула гемоглобина на самом деле содержит четыре гема и может присоединить, следовательно, четыре молекулы кислорода. Поэтому формулу оксигемоглобина следовало бы писать $\text{Hb}(\text{O}_2)_4$. Однако для удобства будем пользоваться более простой формой записи.

Следует отметить, что ни гем, ни глобин в отдельности не способен обратимо присоединять кислород. Более того, железо свободного гема окисляется кислородом воздуха (образуется гемин). Комплексы гема с простыми основаниями, со всеми белками, кроме глобина, и даже с денатурированным глобином также не обладают этой способностью. Таким образом, только нативный глобин придает гему свойство обратимо связывать кислород.

Уже давно известно, что при присоединении к гемоглобину молекула кислорода связывается с атомом железа гема, не окисляя его. Выяснение вопроса о причине этого удивительного свойства гемоглобина требует, очевидно, выяснения природы связи гема с глобином и с кислородом.

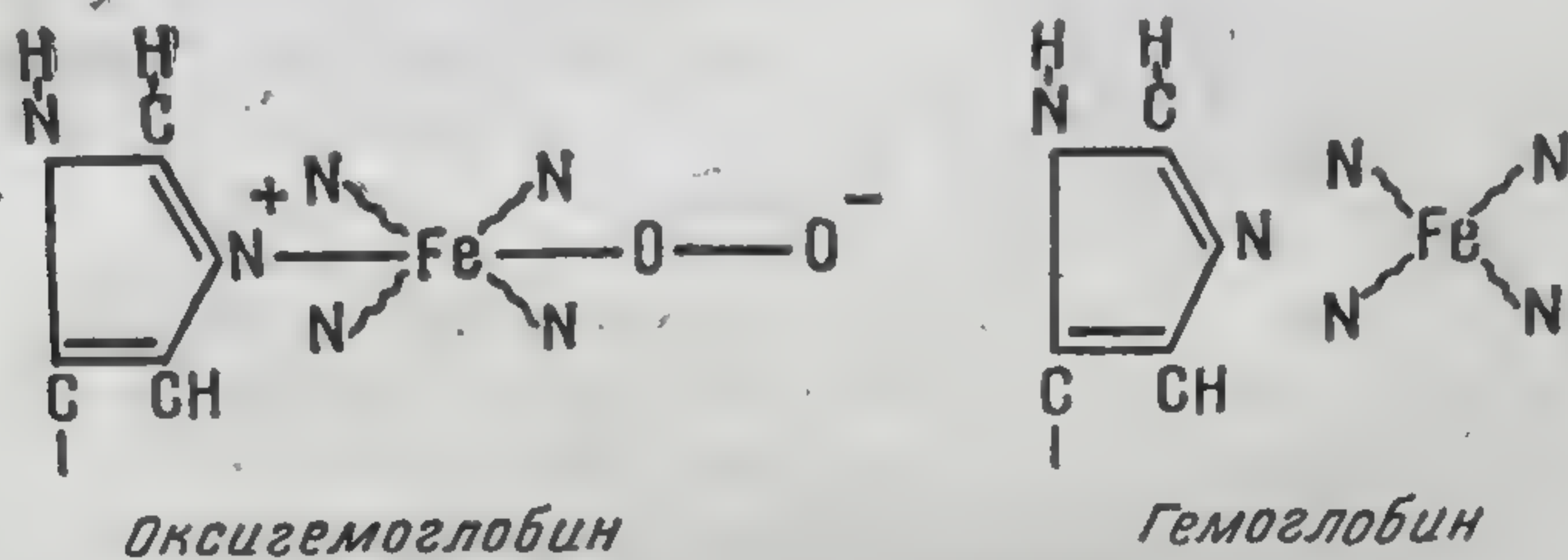
Природе этих связей было посвящено множество работ как отечественных, так и зарубежных авторов. Мы приведем вкратце основные факты, изложенные в этих работах, и выводы, которые можно считать установленными.

Присоединение кислорода повышает устойчивость гемоглобина к денатурации (Горовиц, Гардин, Дик), резко меняет спектральную и магнитную характеристику гемоглобина. Последнее обстоятельство свидетельствует о том, что при присоединении кислорода происходит резкая перестройка электронной структуры атома железа и, следовательно, изменение характера его связей. Присоединение кислорода изменяет также константы диссоциации некоторых кислотных групп глобина. Установлено, что этими кислотными группами являются имидазольные группы гистидиновых остатков глобина. Присоединение кислорода увеличивает константу диссоциации группы NH имидазола, вследствие чего оксигемоглобин является более сильной кислотой, чем гемоглобин. С другой стороны, тщательные исследования спектральных и магнитных свойств гема и его производных (гемина, гематина) и сравнение их со свойствами соответствующих производных гемоглобина показали, что само по себе присоединение гема к глобину не влияет заметным образом на спектральные и магнитные свойства гема или гемина (Л. А. Блюменфельд). На основании этого можно прийти к выводу, что в гемоглобине и метгемоглобине железо не принимает



участия в связях между гемом и глобином. Исследования показали, что основную роль играют сильно полярные связи между пропионовокислыми группами гема и основными группами глобина типа: $\text{COO}^- \dots \text{NH}_3^+$.

На основании приведенных выше данных о строении гемоглобина и оксигемоглобина, а также на основании многочисленных опытов по распаду гемоглобина в кислой и щелочной среде и реакции трансгемирования (см. ниже) механизм присоединения кислорода к гемоглобину можно представить себе следующим образом:



При приближении к железу гема молекулы кислорода одновременно со связью $\text{Fe}=\text{O}_2$ образуется связь $\text{Fe}=\text{N}$ с атомом азота имидазольной группы глобина. При этом электроотрицательная молекула кислорода забирает электрон в конечном счете не от железа, которое остается в закисной форме, а от атома азота.

Кислород может присоединиться только в том случае, если обе связи образуются одновременно. Если по какой-либо причине вторая связь образоваться не может, то кислород не присоединяется к атому железа, а окисляет его, забрав один электрон. Специфичность глобина и заключается в том, что благодаря соответствующему расположению поверхностных групп имидазола в глобине и специфической ориентации гемов относительно поверхности глобина резко повышается вероятность образования второй связи. Для комплексов гема с простыми азотистыми основаниями и с другими белками вероятность одновременного образования двух связей близка к нулю и реакция с кислородом идет по пути окисления гема.

Естественно, что образование новых связей при присоединении кислорода повышает устойчивость молекулы и заставляет плоскости гема приблизиться к поверх-

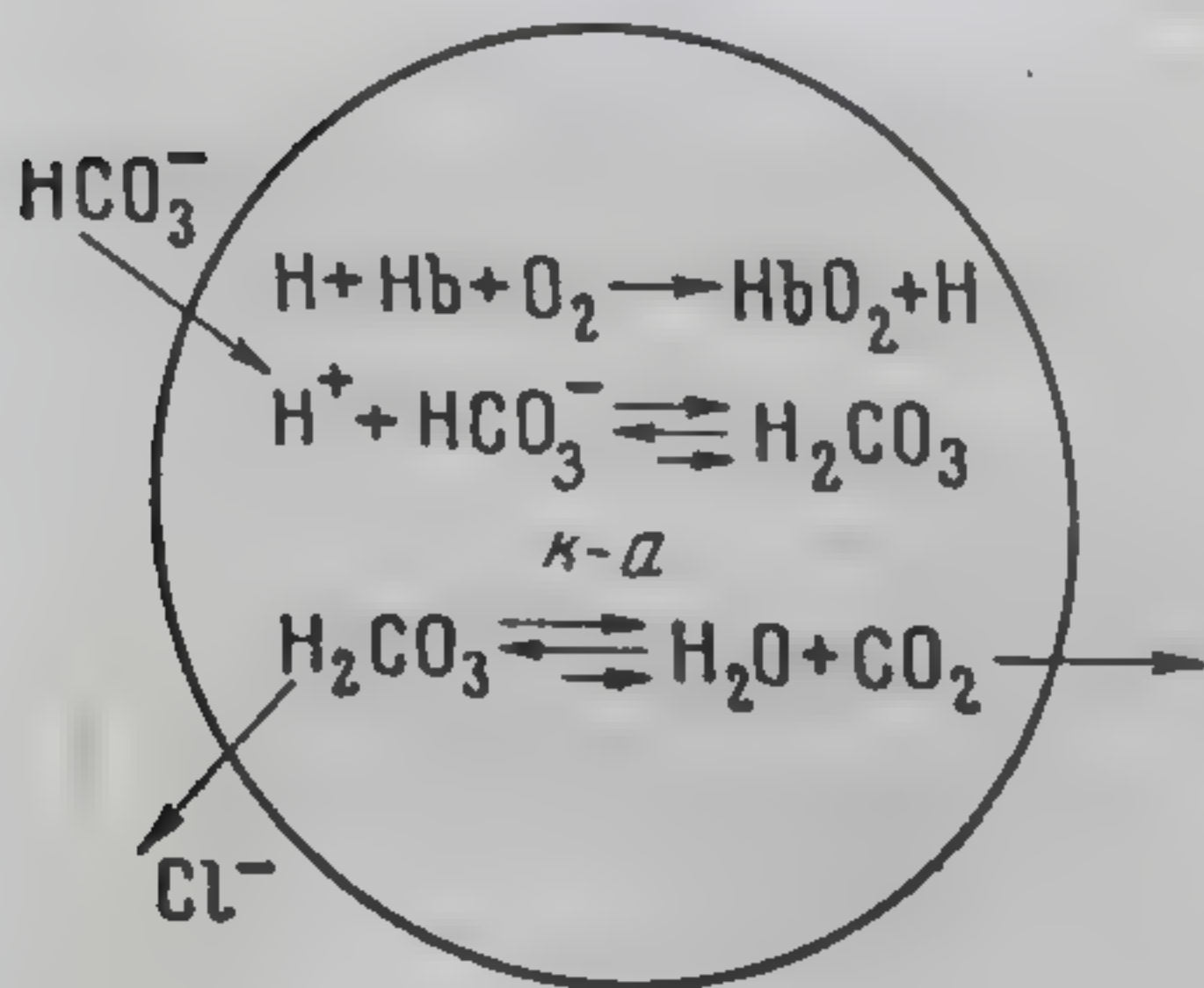
ности белка, что проявляется в изменении макроструктуры молекулы.

Легко видеть, что присоединение кислорода сопровождается появлением лишнего положительного заряда в имидазольной группе глобина. Благодаря этому в оксигемоглобине по сравнению с гемоглобином облег-

чен отрыв иона водорода от NH-группы имидазола, т. е. облегчена ее кислотная диссоциация. Этим и объясняется, что оксигемоглобин обладает более выраженными кислыми свойствами, чем гемоглобин. Последнее обстоятельство тесно связано с транспортом углекислоты, что имеет большое физиологическое значение.

В альвеолах легких кислород присоединяется к гемоглобину, кислотность повышается и выделение углекислоты облегчается. В тканевых капиллярах отдача кислорода сопровождается понижением кислотности, что облегчает связывание углекислоты кровью. По современным представлениям транспорт углекислоты кровью и роль гемоглобина в процессах связывания и отдачи углекислоты пред-

В-в капиллярах легких



В-в капиллярах тканей

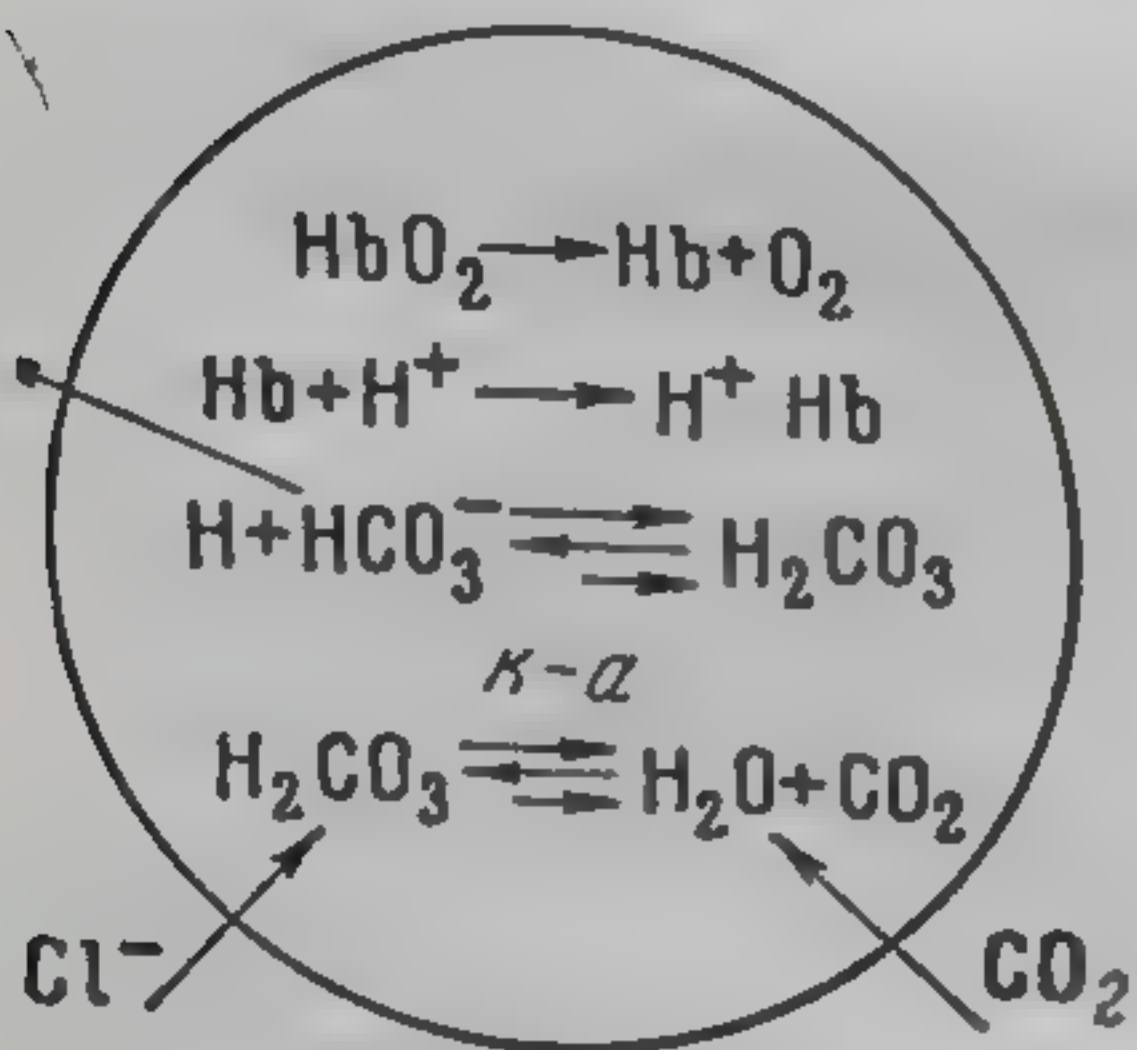


Рис. 9. Схема переноса кровью углекислоты.

ставлены в виде схемы на рис. 9.

В легочных капиллярах гемоглобин присоединяет кислород и становится более сильной кислотой. Это схематически показано в виде дополнительного иона водорода, отщепляемого при образовании оксигемоглобина. Как известно, углекислота переносится в основном в плазме в виде ионов HCO_3^- . Повышение кислотности среды смещает реакцию диссоциации углекислоты на H^+ и HCO_3^- в сторону образования недиссоциированной углекислоты. Это происходит в эри-

троците. Убыль бикарбонатных ионов в эритроците постоянно пополняется за счет плазмы. Из плазмы в эритроцит поступают ионы HCO_3^- , взамен которых для сохранения электрического равновесия из эритроцитов в плазму уходят ионы Cl . Избыточная H_2CO_3 в эритроцитах с помощью фермента карбоангидразы (К-а) распадается на воду и уголекислоту и последняя выводится в альвеолы.

В тканевых капиллярах отдача кислорода сопровождается связыванием ионов водорода с гемоглобином. Все остальные процессы идут в обратном направлении.

РОЛЬ УГЛЕКИСЛОТЫ В КИСЛОРОДНОМ БЮДЖЕТЕ ОРГАНИЗМА И ТРАНСПОРТ УГЛЕКИСЛОТЫ

Среди факторов, регулирующих кислородный бюджет организма как тонко специализированную систему, уголекислоте принадлежит первенствующее значение. При содержании кислорода во вдыхаемом воздухе 20,9% (по объему) и в выдыхаемом — 14,5% потребление кислорода тканями будет составлять 6,4%. При наличии в выдыхаемом воздухе 5,3% уголекислоты дыхательный коэффициент (RQ), т. е. отношение выделенной уголекислоты к поглощенному количеству кислорода, составит приблизительно $\frac{5 \cdot 3}{6 \cdot 4} = 0,83$ (для человека в состоянии покоя).

Уголекислота, образуемая везде в организме в результате процессов окисления или декарбоксилирования, тотчас же связывается с различными основаниями: в крови, лимфе, транссудатах — с натрием, в клетках — с калием; в костях CO_2 находится в виде карбоната кальция.

В крови около 5% общего количества уголекислоты находится в растворенном состоянии. Концентрация водной фракции зависит от парциального давления уголекислоты. Зная парциальное давление уголекислоты (40 мм ртутного столба) и коэффициент абсорбции ее в крови (0,511), можно вычислить количество растворенной в крови уголекислоты, которое в нормальных условиях составит 2,7%. В крови CO_2 и H_2CO_3 обратимо переходят друг в друга и образуют единую систему, называемую для удобства свободной H_2CO_3 .

От 2 до 10% углекислоты (в зависимости от степени оксигенации гемоглобина) связано непосредственно с гемоглобином, с группой NH_2 глобина, так называемой карбаминовой связью. Точный механизм карбаминовой связи неизвестен. Предполагают, что реакция протекает по следующему типу: $\text{CO}_2 + \text{HbNH}_2 \rightleftharpoons \text{HbNHCOOH}$. Это соединение носит название карбгемоглобина. В среде с преобладанием процессов оксигенирования гемоглобина, т. е. в артериальной крови, реакция протекает справа налево, в венозной крови течение реакции обратное. Реакция отщепления CO_2 происходит чрезвычайно быстро, без участия фермента и без промежуточного образования H_2CO_3 . Роль карбаминово связанной углекислоты мало изучена в физиологии, но имеет большое значение при патологических состояниях, так как по этому пути может выделиться до 40% CO_2 .

Имеется предположение о наличии комплекса бикарбонатного иона HCO_3^- с молекулой гемоглобина в виде так называемой γ -связанной CO_2 . Физиологическая роль этой формы связи CO_2 совершенно не выяснена.

Остальное количество CO_2 в крови находится в виде бикарбонат-иона. Под влиянием слабых кислот, находящихся в крови, он образует H_2CO_3 . Среди таких кислот первенствующее значение принадлежит гемоглобину. Емкость к CO_2 в восстановленной крови больше, чем в оксигенированной, потому, что: 1) восстановленный гемоглобин является более слабой кислотой, чем оксигемоглобин, и 2) восстановленный гемоглобин может связаться непосредственно с большим количеством CO_2 с образованием карбгемоглобина, чем это свойственно оксигемоглобину.

При прохождении через легкие в крови остается небольшое количество CO_2 (10%). Элиминация углекислоты заканчивается минимальным изменением рН и парциального давления CO_2 , вследствие конкурентной оксигенации крови, которая снижает емкость крови к CO_2 . При существующем в крови парциальном давлении физически растворенной углекислоты (40 мм ртутного столба) все количество углекислоты, имеющееся в крови и тканевых жидкостях, распределяется между H_2CO_3 , NaHCO_3 и соединением углекислоты с белками. Соотношение между различными формами углекислоты

будет меняться в зависимости от рН крови. При изменениях реакции среды важным является соотношение, существующее между H_2CO_3 и NaHCO_3 . При нормальных значениях рН (7,4) это соотношение составит 1 : 18. Однако оно легко сдвигается в ту и другую сторону, так как количество физически растворенной свободной углекислоты может колебаться в довольно больших пределах. Система $\text{H}_2\text{CO}_2/\text{NaHCO}_3$ является типичной буферной системой, благодаря которой рН крови сохраняется в нормальных пределах. Роль буфера принадлежит также соединению гемоглобина с угольной кислотой, необычайно легко отщепляющему углекислоту.

Учение о кислотно-щелочных соотношениях в организме представляет хорошо разработанную главу в физиологии и патологической физиологии и в данном разделе об этом будет идти речь постольку, поскольку это имеет отношение к взаимодействию между кислородом и углекислотой в транспортной системе крови.

Как известно, бикарбонатный буфер обеспечивает почти $\frac{2}{3}$ буферной емкости крови, поэтому если в кровь поступает кислота или щелочь, то содержание бикарбонатов падает или соответственно нарастает. В этом смысле содержание бикарбонатов в крови можно расценивать как масштаб кислотно-щелочных соотношений в целях сохранения постоянства ее рН. Буферная емкость крови значительно больше для кислот, чем для оснований. Мощность этого буфера довольно велика, так как крайняя степень ацидоза может выявиться не раньше, чем разложится около 80% бикарбонатов крови («щелочной резерв»). У здорового человека щелочной резерв составляет 55—70 мл CO_2 на 100 мл плазмы. В цельной крови эта величина будет меньше, так как эритроциты беднее бикарбонатами. Особенность этого буфера заключается в том, что при его взаимодействии с кислотами выделяется свободная CO_2 . Между тем даже незначительное накопление H_2CO_3 вызывает возбуждение дыхательного центра. В результате увеличивается легочная вентиляция, что приводит к усиленному выделению CO_2 из крови. При накоплении CO_2 в крови в результате затрудненного ее выделения определение щелочного резерва не дает правильного представления о состоянии буфера. Обнаруживаемое при этом увеличение щелочного резерва бу-

дет означать сдвиги кислотно-щелочных отношений не в щелочную, а кислую сторону, ибо увеличение концентрации в крови свободной углекислоты влечет за собой (в целях компенсации) увеличение концентрации двууглекислого натрия. В условиях накопления больших количеств CO_2 буфером большой мощности является гемоглобин.

В бикарбонатном буфере или щелочном резерве содержится по объему около 60 об. % CO_2 для венозной крови и 52 об. % CO_2 для артериальной. Особенность этого буфера обусловлена тем, что угольная кислота легко превращается в легочном кровотоке в воду и летучий угольный ангидрид. Эта обратимая реакция принадлежит к очень медленному типу реакций и только наличие в эритроцитах особого цинксодержащего фермента — карбоангидразы создает соответствующее ускорение этой реакции, обеспечивающее адекватное восприятие CO_2 в эритроцитах тканевых капилляров, где происходит реакция его гидратации, и удаление его из эритроцитов легочных капилляров (реакция дегидратации) в легочные альвеолы. Роль системы гемоглобин—оксигемоглобин для транспорта углекислоты из капилляров тканей в кровь и из крови в просвет альвеол иллюстрируется в приведенной выше схеме.

Все этапы процесса транспорта CO_2 — перемещение ионов, проникновение CO_2 в эритроцит в капиллярах тканей и выделение CO_2 из легочных капилляров — протекают с большой скоростью и одновременно. Связь CO_2 с кислородным бюджетом организма обусловлена ролью углекислоты как основного регулятора дыхания. При гипервентиляции, когда альвеолярное напряжение CO_2 достигает определенной степени снижения (13 мм ртутного столба), наступает период апноэ, который длится до тех пор, пока не произойдет накопление достаточного количества CO_2 , способного влиять возбуждающим образом на дыхательный центр. По прекращении апноэ количество CO_2 в венозной крови может еще сохраняться на достаточно низком уровне, однако выделение CO_2 имеет место, так как оно обуславливается оксигенацией крови. При нормальном парциальном давлении CO_2 и недостатке кислорода возбуждающее дыхательный центр действие CO_2 еще больше усиливается. Таким образом, между элиминацией CO_2 , доставкой

кислорода и актом дыхания существуют строго определенные соотношения, обеспечивающие нормальный кислородный бюджет организма.

КРИВАЯ ДИССОЦИАЦИИ ОКСИГЕМОГЛОБИНА

Отношения, существующие между парциальным давлением кислорода и нагрузкой им гемоглобина на всем пути транспорта кислорода от места его максимального давления в органах дыхания к месту минимального давления в тканях, могут быть выражены в виде кривой диссоциации. Практически кривая диссоциации оксигемоглобина представляет графическое изображение соотношения, существующего между процентом насыщения гемоглобина кислородом (или содержанием кислорода в процентах) и его парциальным давлением при неизменном парциальном давлении CO_2 . Так как метод построения кривой диссоциации оксигемоглобина очень редко описывается в литературе, мы сочли необходимым изложить его в том виде, в каком он применяется в нашей лаборатории.

В лабораторных условиях диссоциация протекает в сатураторах (т. е. в стеклянных резервуарах специальной формы, емкостью приблизительно 250 мл), погруженных в водяную баню при постоянном вращении в течение получаса при температуре от 37,5 до 38°. Сухие, герметически закрытые сатураторы до введения в них крови заполняются заранее заданной газовой смесью определенного состава (давление углекислоты 40 мм ртутного столба и давление кислорода 100, 80, 60, 40, 20, 10 мм).

Порядок заполнения сатураторов газовой смесью следующий: с помощью водоструйного насоса производят откачивание воздуха из сатураторов, причем степень разрежения воздушного пространства контролируют показанием ртутного столба в манометре Фридеричи.

После первого разрежения (720 мм) всю систему сатураторов, включенных одновременно, отключают закрытием соответствующего крана от водоструйного насоса и присоединяют к баллону с азотом. Тщательно, при условии очень медленного поступления газа, систему промывают азотом. После этого кран, соединяющий систему сатураторов с азотом, закрывают и вся систе-

ма снова сообщается с водоструйным насосом. Производят вторичное промывание системы азотом.

После двукратного промывания азотом систему с помощью крана переключают на соединение с водоструйным насосом, и разрежение доводят до 640 мм ртутного столба, после чего кран к водоструйному насосу закрывают и систему с помощью трехходового крана соединяют с баллоном, содержащим углекислоту, которую медленно вводят из баллона до уровня ртути в манометре Фридричи 600 мм. Вследствие этого во всей системе сатураторов создается давление CO_2 40 мм ртутного столба. После этого кран от баллона с CO_2 закрывают.

Все сатураторы вновь устанавливают на сообщение с азотом, который впускают медленно, до уровня ртути в манометре 500 мм. Немедленно кран первого сатуратора закрывают, тем самым отъединяя его от всей системы. Затем пропускают азот в остальные пять сатураторов до уровня ртути в манометре 400 мм и закрывают кран второго сатуратора. При показаниях манометра 300, 200, 100, 50 мм закрывают соответственно краны 3-го, 4-го, 5-го и 6-го сатуратора.

После заполнения сатураторов азотом и CO_2 в еще разреженное пространство через один из боковых кранов вводят 5 или 3 мл крови, либо дефибрированной, либо обработанной фтористым натрием. Затем давление в сатураторах поочередно быстрым повторным открыванием среднего крана выравнивают с атмосферным.

При такой системе заполнения в первом сатураторе парциальное давление кислорода составит 100 мм, во втором — 80 мм, в третьем — 60 мм, в четвертом — 40 мм, в пятом — 20 мм, в шестом — 10 мм ртутного столба. Заполненные таким образом сатураторы до помещения их в водяную баню сохраняют на льду.

Кроме указанных шести сатураторов, заготавливают еще седьмой, который до введения в него дефибрированной крови остается открытым. Затем в него вводят 5 мл дефибрированной крови, помещают в те же условия, что и предыдущие, и используют для определения емкости дефибрированной крови.

Водяную баню предварительно нагревают до $37,5^\circ$. Сатураторы одновременно помещают в специальные,

горизонтально
сатураторы
нут), изы
зультате нагр
вании бокового
что контролир
сти воды. По
продолжают е
(посредством
сатураторах. Д
тор переводят
глубоко погру
вании крана г
поступает по п
быстро закрыв
Из пипетки
по 1 мл крови
менного анали
ставят на лед
газовой смеси
Чтобы пол
смеси, наполн
полученные в
перевести в
показанию б
прибавляют
полученной
циальным да
циальным д
которой про
ный резуль
сатураторе
определяет
кислоты со
определенн
Кривая
ким образ
ны парциа
основе ан
ординат —
кислорода
Типич
приведен
4 чар

горизонтально расположенные гнезда. После того как сатураторы приняли температуру бани (через пять минут), избыточное давление газов, образовавшееся в результате нагревания, снижается при быстром открывании бокового крана, через который вводилась кровь, что контролируют появлением пузырьков на поверхности воды. После этого вращение сатураторов в бане продолжают еще в течение 25 минут. Затем измеряют (посредством манометра) избыточное давление газов в сатураторах. Для этого извлеченный из гнезда сатуратор переводят в вертикальное положение, оставляя его глубоко погруженным в воду. При осторожном открывании крана градуированной пипетки сатуратора кровь поступает по пипетке до выхода наружу, после чего кран быстро закрывают.

Из пипетки, градуированной на 2 мл, выпускают по 1 мл крови в два аппарата ван Слайка для одновременного анализа газового состава. Затем сатураторы ставят на лед и после охлаждения производят анализ газовой смеси в аппарате Холдена.

Чтобы получить представление о давлении газов в смеси, наполняющей сатуратор, необходимо результаты, полученные в аппарате Холдена в объемных процентах, перевести в миллиметры ртутного столба. Для этого к показанию барометрического давления в день опыта прибавляют избыточное давление в сатураторе. От полученной суммы отнимают разность между парциальным давлением водяных паров при $37,5^{\circ}$ и парциальным давлением при комнатной температуре, при которой производился анализ газовой смеси. Полученный результат составляет общее давление газов в сатураторе в миллиметрах ртутного столба, из которого определяется парциальное давление кислорода и углекислоты соответственно их процентному содержанию, определенному в аппарате Холдена.

Кривая диссоциации оксигемоглобина строится таким образом, что на оси абсцисс откладываются величины парциального давления кислорода, полученные на основе анализа газовой смеси в сатураторах, а на оси ординат — соответствующий процент насыщения крови кислородом.

Типичная кривая диссоциации оксигемоглобина приведена на рис. 10.

Как показали полученные нами данные (А. М. Чарный, П. Е. Сыркина, С. Э. Красовицкая), кровь нормальных собак довольно однородна по способности своего гемоглобина отдавать кислород.

Кривая диссоциации оксигемоглобина показывает, что в зависимости от парциального давления кислорода меняется процент насыщения крови кислородом. Чем

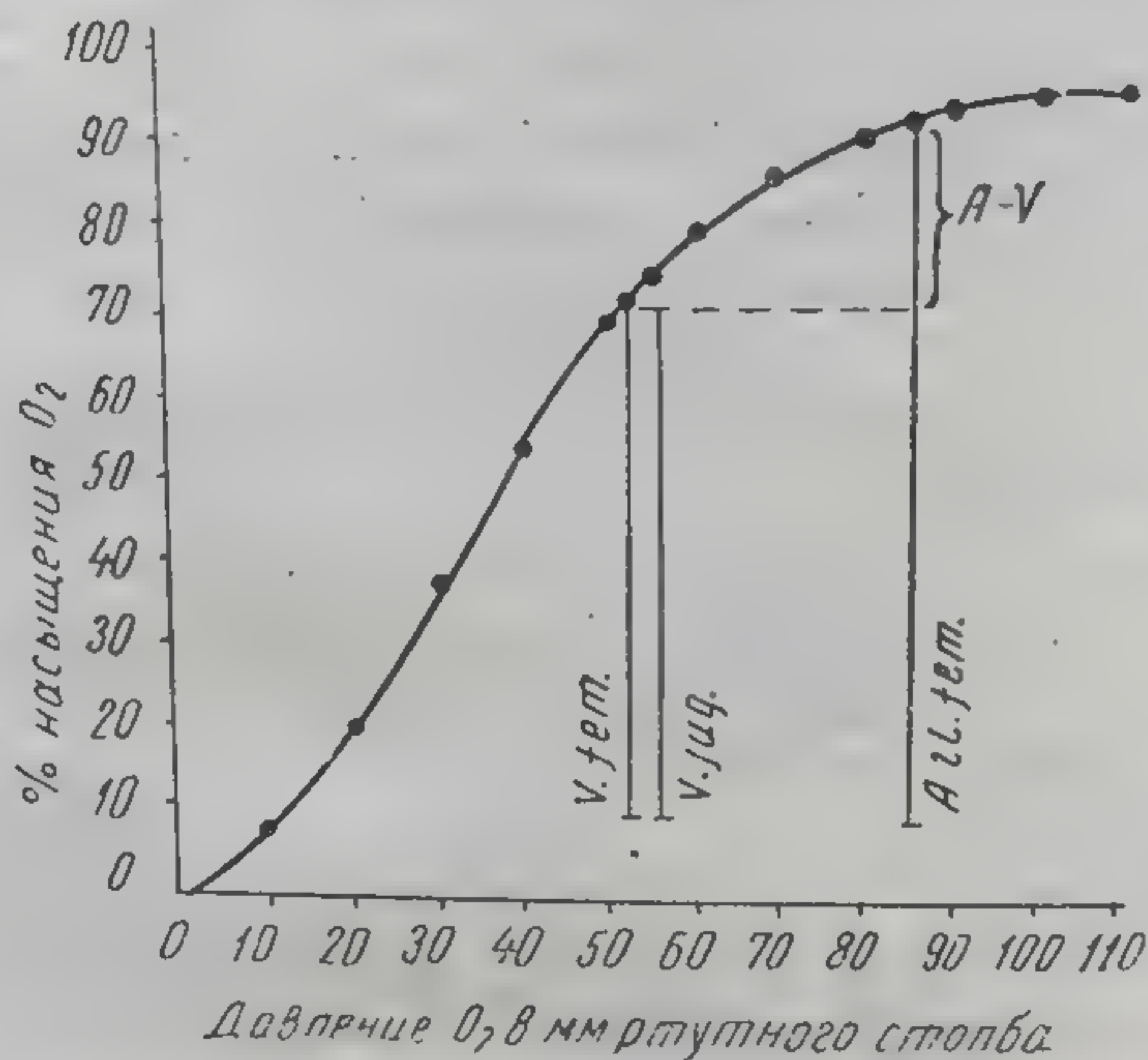


Рис. 10. Кривая диссоциации оксигемоглобина в норме.

выше парциальное давление, тем меньше недонасыщение гемоглобина кислородом и, наоборот, при малом парциальном давлении кислорода процент недонасыщения выше. Конечно, можно построить кривые диссоциации оксигемоглобина, отложив абсолютный объем кислорода, связанный со 100 мл крови, на оси ординат, а на оси абсцисс — парциальное давление кислорода в миллиметрах ртутного столба. Но ввиду того что содержание гемоглобина в крови различных животных и даже одного и того же животного в разное время различно, полученные кривые не сравнимы между собой. Вот почему кривые диссоциации, выраженные в объемных процентах общего содержания кислорода, при полиглобулии и анемии будут не сравнимы между собой. Выразив объемы кислорода в процентах насыщения, можно получить сравнимые между собою кривые.

Как показали полученные нами данные, содержание кислорода в артериальной крови у нормальных собак составляло в среднем 19 об. % (в бедренной вене — 12,2 об. %, в яремной — 15 об. %). Емкость кислорода крови — в среднем 20,9 об. %. Если выразить полученные данные содержания кислорода в артериях и венах в величинах процента насыщения и нанести их на кривую диссоциации, то мы получим определенные точки на кривой, показывающие парциальное давление кислорода крови в соответствующих сосудах. Для упрощения мы в дальнейшем будем называть их точкой артерии и точкой вены.

На представленной кривой (рис. 10) отчетливо видно, что точка бедренной вены лежит ниже, чем точка яремной вены, и, следовательно, в крови, оттекающей от мозга, парциальное давление кислорода выше, чем в крови, оттекающей от мышц. Сопоставление точек артерии и вены позволяет судить об отдаче кислорода тканям, т. е. о количестве кислорода, которое утилизируется при превращении артериальной крови в венозную во время прохождения ее через капилляры. Эта величина утилизации известна под названием артерио-венозного различия (A—B). Анализ кривой также позволяет утверждать, что артерио-венозное различие в содержании кислорода в крови мозга меньше, чем в крови мышц. Если выразить эту величину в процентах общего содержания кислорода артериальной крови, то мы получим так называемый процент утилизации. Например, в артерии содержание кислорода 20 об. %, артерио-венозное различие 8 об. %. Следовательно, процент утилизации
$$= \frac{8 \times 100}{20} = 40 \%$$
 Но следует принять во внимание, что процент утилизации, как и артерио-венозное различие, не дает полного представления о характере потребления кислорода без учета соответствующей конкретной кривой диссоциации данной крови, так как эти величины зависят от парциального давления кислорода.

Анализ зависимости между величиной утилизации и парциальным давлением кислорода показывает, что диссоциация оксигемоглобина идет неодинаково на различных отрезках кривой (рис. 11). Так, в области высоких парциальных давлений кислорода диссоциация оксигемоглобина при понижении парциального давления

является незначительной, возрастая до довольно значительных величин в области более низких парциальных давлений кислорода. Наибольшая отдача кислорода оксигемоглобином в наших опытах на животных происходила при парциальном давлении 30 мм ртутного столба. Эта точка наибольшей отдачи кислорода названа точкой максимума (Литарчек и Динишиоту). В крови человека точка максимума лежит несколько выше, около

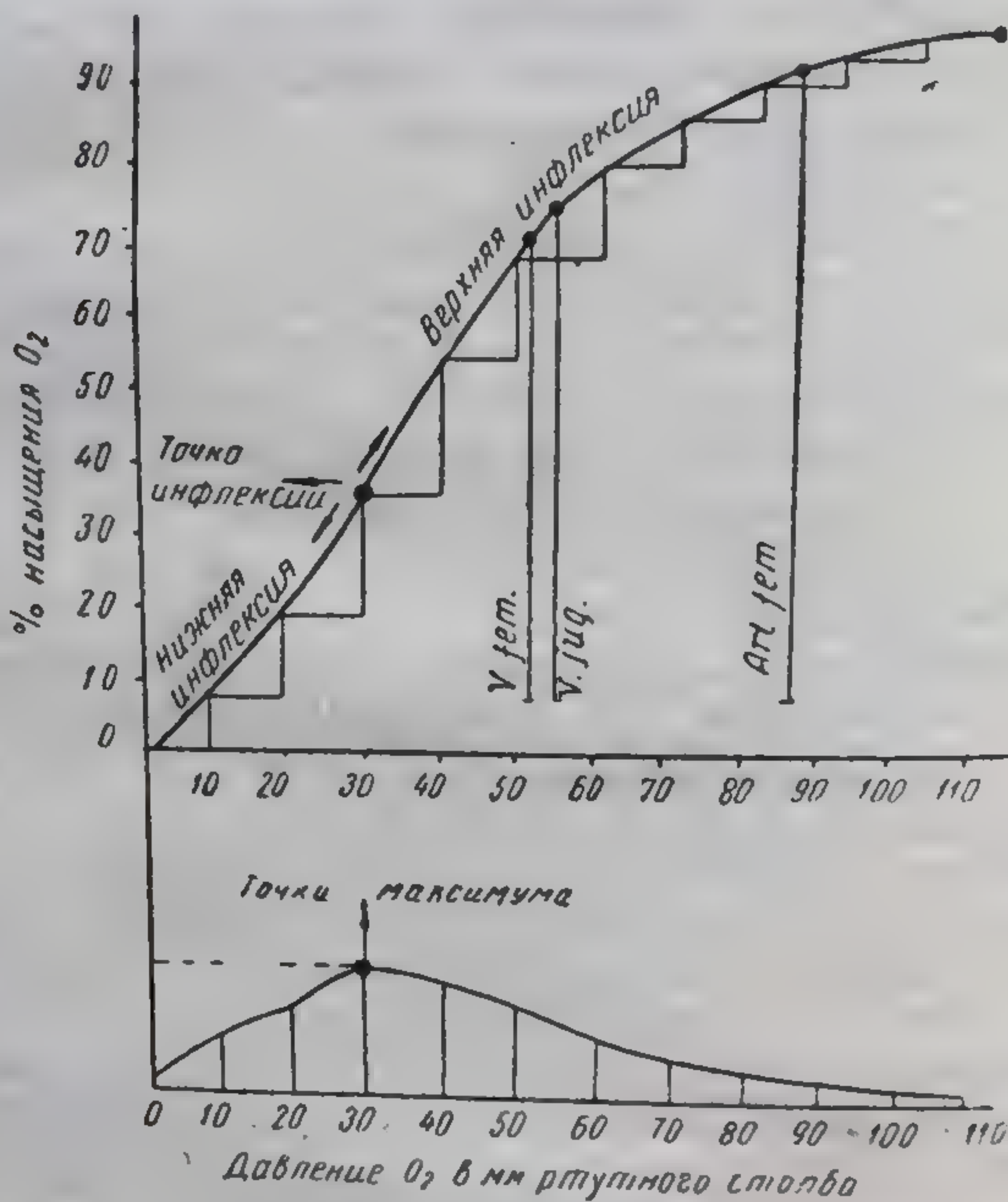


Рис. 11. Кривая диссоциации оксигемоглобина и ее производные.

до 40 мм. В дальнейшем отдача кислорода снижается. Точка максимума на кривой представляет собой точку начала инфлексий, называемую поэтому точкой инфлексии. Вся кривая диссоциации делится ею как бы на две части: верхний S-образный наклон, соответствующий области высоких давлений — от 100 до 30 мм ртутного столба, который носит название верхней инфлексии, и другой, более короткий, нижний наклон в области низ-

ких давлений, называемый нижней инфлексией. Точки артерии и вены у нормального животного лежат всегда в области верхней инфлексии, иначе говоря, парциальное давление кислорода в крови этих сосудов довольно высокое. Внутрикапиллярное давление кислорода точно не известно. Его допустимо рассматривать как среднее парциальное давление кислорода между точками артерии и вены. Можно сделать вывод, что, по-видимому, все жизненно важные процессы в животном организме зависят от уровня парциального давления кислорода. При расположении точек артерии и вены на нижней инфлексии наблюдается патологическое состояние с извращением связи гемоглобина с кислородом.

Все сказанное выше о характере использования кислорода показывает, что для суждения о потреблении кислорода в организме необходим учет ряда факторов: содержания кислорода, артерио-венозного его различия, емкости, процента насыщения крови кислородом. Каждая из этих величин приобретает особую полноту только в приложении к соответствующей кривой диссоциации оксигемоглобина. По одному из этих признаков о характере потребления кислорода организмом судить трудно. Так, например, артерио-венозное различие в содержании кислорода может стать больше, но если при этом точка вены отодвинута в область нижней инфлексии, то это будет означать, что отдача кислорода тканями происходит при низком парциальном давлении, что связано с наличием определенной формы кислородного голодания.

Крови здорового животного свойственна S-образная форма кривой с двумя инфлексиями. При различных патологических состояниях кривая диссоциации оксигемоглобина принимает другую форму. Одной из патологических форм является гиперболическая форма кривой. При этом обнаруживается, что в области высокого парциального давления кислорода степень диссоциации оксигемоглобина весьма незначительна. Сопоставление характера отдачи кислорода по S-образной и гиперболической кривой показывает, что в последнем случае в широком интервале парциальных давлений артерио-венозное различие остается очень малым (рис. 12). Наилучшая отдача кислорода по гиперболической кривой происходит в области низкого парциального давления

кислорода (ниже 40 мм ртутного столба). К тому же интенсивность разгрузки кислорода по гиперболической кривой чрезвычайно мала в области высокого парциального давления кислорода. В зоне низкого парциального давления кислорода разгрузка носит характер «взрыва» (резкий спуск кривой), что чрезвычайно невыгодно для процессов клеточного окисления. Диссоциация оксигемоглобина, осуществляемая по гиперболической кривой,

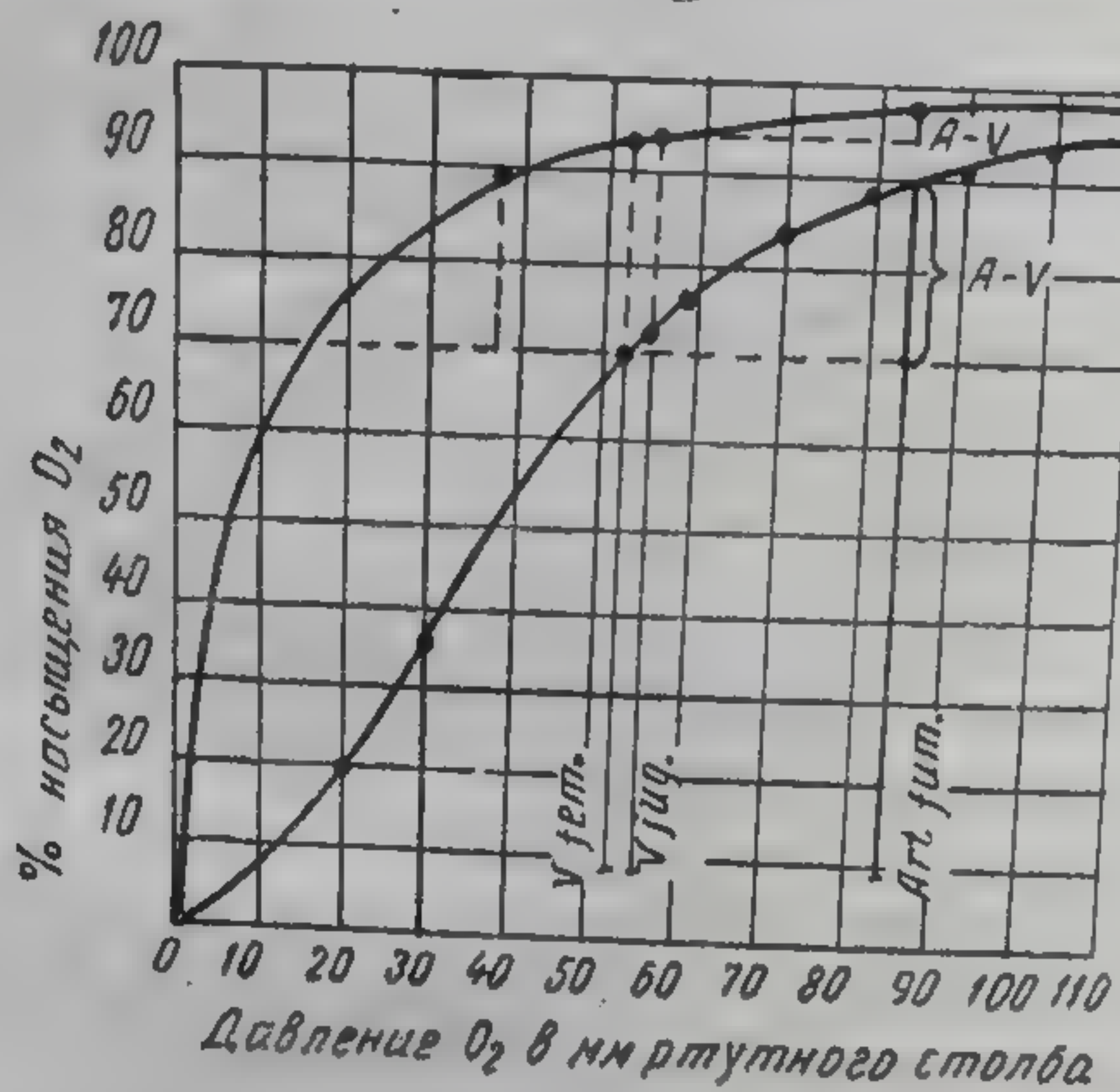


Рис. 12. S-образная и гиперболическая формы кривой диссоциации оксигемоглобина (по А. М. Чарному).

соответствует определенным условиям жизни (рыбы на больших глубинах или животные далеких геологических эпох), при которых окислительные процессы в организме могли идти при низком парциальном давлении кислорода.

Как S-образная, так и гиперболическая форма кривой диссоциации оксигемоглобина не является стабильной, и изменчивость ее зависит от ряда условий, о которых будет упомянуто ниже. Переход одной формы в другую знаменует собой то, что принято называть «сдвигом» кривой диссоциации, который свидетельствует об улучшении диссоциации при приближении к S-образной форме кривой и ухудшении диссоциации при приближении ее к форме гиперболы. Практически принято рассматривать сдвиг вправо, т. е. увеличение S-образности, как улучшение диссоциации оксигемоглобина, сдвиг же

влево — как ухудшение диссоциации. Изменение формы кривой диссоциации является наиболее распространенным типом приспособления организма к условиям снабжения кислородом как в норме, так и при патологии.

Интересным примером постоянного приспособления гемоглобина являются изменения кривой диссоциации оксигемоглобина матери и плода. S-образная форма кривой сохраняется на протяжении всего периода беременности. По данным Баркрофта, начиная с 10-й недели и до конца беременности наблюдается сдвиг кривой диссоциации вправо, что указывает на улучшение снабжения тканей кислородом при беременности. Об этом свидетельствует также повышение основного обмена, достигающего +20, +30% в последние месяцы беременности. Таким образом, сдвиг кривой диссоциации оксигемоглобина вправо при беременности указывает, что в организме матери, по-видимому, создались условия для улучшенного снабжения кислородом при возросших потребностях в нем.

Кривая диссоциации HbO_2 плода также изменяется. С ростом плода она сдвигается влево, к концу беременности этот сдвиг влево становится очень резко выраженным, и кривая начинает походить на гиперболу. Таким образом, сродство гемоглобина кислороду в фетальном гемоглобине увеличено. В основе изменений форм кривых диссоциации HbO_2 матери и плода лежат изменения как в плазме крови, так и внутри эритроцита. Во всяком случае кривая диссоциации фетального гемоглобина говорит также об адаптационной способности гемоглобина, так как у плода специфическая функция гемоглобина снижена в связи с относительно низким метаболизмом плода. Это повышение сродства гемоглобина к кислороду остается еще некоторое время у новорожденных и постепенно переходит к нормальной величине. Подробно изменения кривой диссоциации, соответствующие различным возрастным группам, не изучены.

Небольшие отклонения формы кривой диссоциации оксигемоглобина вправо и влево без потери S-образности могут иметь место в нормальных условиях в результате адаптации организма (мышечное напряжение, пребывание на высотах). Резко выраженный сдвиг кривой с

потерей S-образности и переходом на гиперболический тип свидетельствует о частичной потере гемоглобином его «удивительных» приспособлений и связан с тяжелым патологическим состоянием организма. В большинстве случаев изменение формы кривой с переходом ее на гиперболический тип тесно связано с извращением основного специфического качества гемоглобина.

Если бы реакция между гемоглобином и кислородом протекала по уравнению $\text{Hb} + \text{O}_2 \rightleftharpoons \text{HbO}_2$ (1), то легко показать, что связь между степенью насыщения гемоглобина кислородом и парциальным давлением кислорода должна была бы быть гиперболической, т. е. что кривая диссоциации была бы гиперболой. Действительно, для такой реакции, согласно закону действующих масс, $\frac{[\text{HbO}_2]}{[\text{Hb}]p} = K$, где p — парциальное давление кислорода и K — константа равновесия реакции.

Для удобства перепишем это равенство несколько иначе:

$$\frac{[\text{Hb}]}{[\text{HbO}_2]} = \frac{1}{K \cdot p}$$

С другой стороны, степень насыщения гемоглобина кислородом — Y , очевидно, равняется:

$$Y = \frac{[\text{HbO}_2]}{[\text{Hb}] + [\text{HbO}_2]} \quad (2)$$

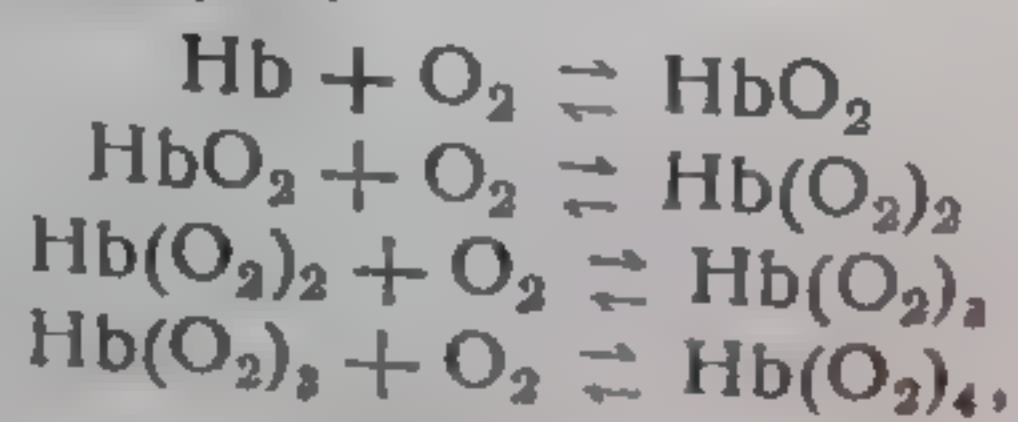
Отсюда, проводя некоторые преобразования, получаем:

$$\frac{1}{Y} = \frac{[\text{Hb}]}{[\text{HbO}_2]} + 1 = \frac{1}{Kp} + 1 = \frac{Kp + 1}{Kp}$$

или:

$$Y = \frac{Kp}{Kp + 1} \quad (3)$$

Уравнение (3), как известно, является уравнением гиперболы. Даже если учесть, что гемоглобин на самом деле может присоединить четыре молекулы кислорода, т. е. вместо реакции (1) учитывать четыре последовательно идущие реакции:



то само по себе это предположение не может привести к другой форме кривой диссоциации. Действительно, если присоединение одной молекулы кислорода никак не влияет на присоединение другой молекулы кислорода, то безразлично, присоединяются ли они к одной и той же или к разным молекулам гемоглобина.

Отклонение кривой диссоциации от гиперболической формы, которая наблюдается как для чистых растворов гемоглобина, так и для цельной крови, можно объяснить только, если принять, что присоединение молекулы кислорода к одному из гемов молекулы гемоглобина влияет на способность другого гема той же молекулы гемоглобина присоединять кислород.

Из экспериментальной формы кривой диссоциации (S-образная форма) ясно, что при постепенном повышении парциального давления кислорода от нуля присоединение первых порций кислорода облегчает присоединение последующих (нижняя инфлексия на рис. 11).

Таким образом, оксигенация одного из гемов молекулы гемоглобина, очевидно, должна облегчать оксигенацию одного или нескольких гемов той же молекулы гемоглобина. Это явление мы будем называть гем — гем взаимодействием. Природу гем — гем взаимодействия легко объяснить на основе приведенных выше данных о строении гемоглобина и оксигемоглобина.

В гемоглобине плоскости гемов расположены параллельно друг другу и под углом к поверхности глобина, попарно с каждой стороны молекулы белка. Благодаря сильному межмолекулярному взаимодействию соседние гемы должны взаимно стабилизировать друг друга в таком положении. Кроме того, один из гемов частично экранирует своего соседа и мешает подходить к нему молекуле кислорода. После того как к одному из гемов присоединится кислород, плоскость гема приблизится к поверхности глобина, и взаимодействие между этим гемом и его соседом нарушится. Это должно облегчить присоединение кислорода к соседнему гему. Строгий анализ формы кривой диссоциации, действительно, показывает, что гемы взаимодействуют попарно.

Вполне понятно, что у миоглобина, содержащего по одной молекуле гема на каждую молекулу белка, гем — гем взаимодействие отсутствует и кривая диссоциации имеет гиперболическую форму.

Если гемоглобин крови частично превращен в метгемоглобин или карбоксигемоглобин, это значит, что в части молекул гемоглобина один или несколько гемов превратились в гемин или присоединили СО. Как и в случае оксигенации, это должно привести к приближению этих гемов к поверхности белка и нарушению гем-гем взаимодействия. Поэтому для оставшихся «неиспорченными» гемов кривая диссоциации должна приближаться к гиперболической форме, что и наблюдается. Это обстоятельство в значительной мере усугубляет течение метгемоглобинемии и отравления окисью углерода. При этих патологических состояниях не только часть гемов выключается из транспорта кислорода, но и остающиеся гемы хуже отдают кислород тканям (уменьшается артерио-венозное различие в содержании кислорода). Подробно этот вопрос будет рассмотрен в главе, посвященной анемическому типу гипоксии.

Изучение кривой диссоциации оксигемоглобина и ее производных дает ценнейший материал для суждения о качестве механизма, осуществляющего перенос кислорода и отдачу его тканям. При этом следует в первую очередь оценить характер кривой: S-образной или гиперболический, наличие отклонений вправо или влево, вверх или вниз, с полной потерей S-образности или без нее. В условиях патологии особо важное значение приобретают перемещение точки максимума, расположения точек артерий и вен, варианты артерио-венозного различия содержания кислорода не только в количественном отношении, но и при соответствующем учете величины парциального давления кислорода. Наконец, изменения формы кривой диссоциации могут также служить показателем структурных изменений гемоглобина. Точный анализ указанных выше величин позволяет глубже проникнуть в механизм связей гемоглобина с кислородом и характер отдачи кислорода тканям.

Глава VI

РЕАКЦИЯ ТРАНСГЕМИРОВАНИЯ

Исследование гемоглобина методом кривой диссоциации не только отражает свойства самого гемоглобина, но и зависит от проницаемости мембраны эритроцитов,

которая.
(Рэфтон. Лог
ния кислород
от рН крови.
Кроме того
ции недостат
рые интересн
В последн
физиологии
позволяющая
самого гемогл
реакции тран
Реакция т
(Л. А. Блюме
чается в след
или любого е
белка, напри
и т. п., то тем
второй белок
ления на воз
В присутств
белка реакци
В связи с
спектра исхо
цией можно
тометрически
на другой б
непосредстве
ших смесей
реакции пок
ставить в ви

Обратно
небольшое в с
другого не
Таким о
с оксигемо
личество к
парциально
условиях

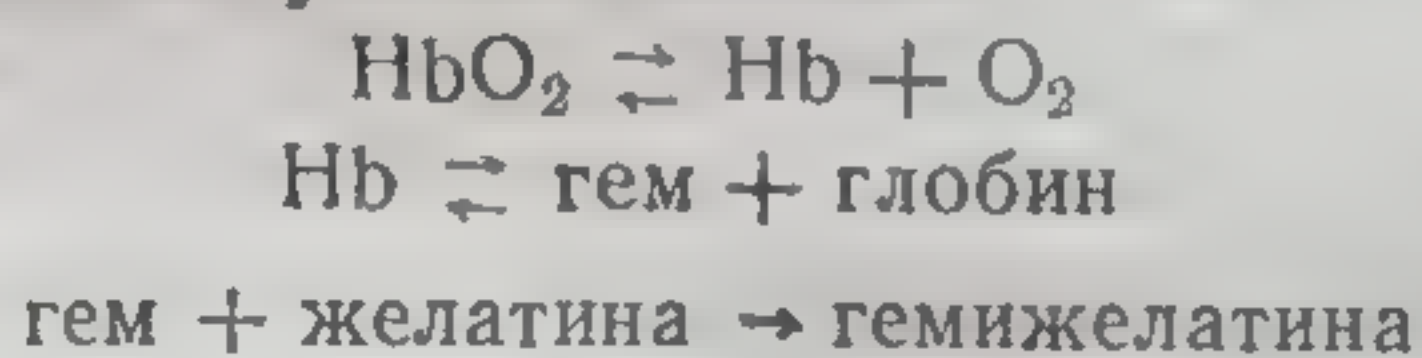
которая, как показали специальные исследования (Рэфтон, Легге, Никольсон), неодинакова для прохождения кислорода сквозь мембрану в обоих направлениях, от рН крови, содержания углекислоты и т. д.

Кроме того, методика определения кривой диссоциации недостаточно чувствительна, чтобы уловить некоторые интересные тонкие изменения.

В последние годы сотрудниками кафедры патофизиологии ЦИУ была разработана новая методика, позволяющая оценивать функциональное состояние самого гемоглобина. Методика эта основана на изучении реакции трансгемирования.

Реакция трансгемирования была открыта в 1950 г. (Л. А. Блюменфельд, А. М. Чарный). Реакция заключается в следующем. Если к раствору оксигемоглобина или любого его производного добавить раствор другого белка, например желатины, сывороточного альбумина и т. п., то гем гемоглобина «пересаживается» на этот второй белок, образуя в результате спонтанного окисления на воздухе гемижелатину, гемиальбумин и т. п. В присутствии большого избытка неспецифического белка реакция идет практически до конца.

В связи с отличием спектра конечного продукта от спектра исходного продукта (оксигемоглобин) за реакцией можно следить и скорость ее измерять спектрофотометрическими методами. Пересадка гема с глобина на другой белок при реакции трансгемирования была непосредственно доказана электрофорезом соответствующих смесей до и после реакции. Исследование кинетики реакции показало, что механизм реакции можно представить в виде следующей схемы:



Обратной реакцией в третьей стадии можно пренебречь в связи с большим избытком желатины или другого неспецифического белка.

Таким образом, гем пересаживается на желатину не с оксигемоглобина, а с гемоглобина, определенное количество которого всегда имеется в растворе при любом парциальном давлении кислорода. При прочих равных условиях (температура, рН среды, исходные concentra-

ции оксигемоглобина и желатины, парциальное давление кислорода, буферный состав) скорость реакции будет определяться равновесным количеством гемоглобина, имеющимся в растворе при данном парциальном давлении кислорода, т. е. прочностью связи гемоглобина с кислородом. То обстоятельство, что энергия активации реакции трансгемирования оксигемоглобина (20 ккал/моль) (Элей) практически совпадает с энергией активации отрыва кислорода от оксигемоглобина, подтверждает предположение о том, что при реакции трансгемирования определяющей является равновесная концентрация гемоглобина при данном парциальном давлении кислорода.

Методика определения. Следить за реакцией трансгемирования можно, измеряя оптическую плотность при любой длине волны, для которой коэффициенты поглощения оксигемоглобина и гемижелатины отличаются друг от друга. Наибольшее различие в коэффициентах поглощения наблюдается при $\lambda = 414 \text{ мμ}$ (максимум оксигемоглобина). Поэтому для достижения наибольшей точности все измерения скорости реакции трансгемирования проводились при этой длине волны. Большое значение имеет сорт желатины.

Измерения оптической плотности при $\lambda = 414 \text{ мμ}$ производятся на фотоэлектрическом спектрофотометре каждые 2—3 минуты после начала реакции. В качестве меры скорости реакции принимают период полупревращения ($T_{1/2}$), т. е. время, в течение которого распадается 50% исходного оксигемоглобина.

Как было отмечено выше, скорость реакции трансгемирования отражает равновесное содержание гемоглобина при данном парциальном давлении кислорода, т. е. прочность связи гемоглобина с кислородом. Таким образом, скорость реакции трансгемирования по существу является характеристикой гемоглобина как индивидуального химического соединения.

Рассмотрим, как может быть связана такая характеристика гемоглобина с условиями снабжения тканей кислородом. Конечно, следует иметь в виду, что свойства самого гемоглобина являются лишь одним из многих факторов, определяющих транспорт кислорода.

В условиях организма существенным является не то, сколько кислорода может отдать кровь при данной

разности парциальных давлений, а то, сколько она успевает отдать в данных условиях. Эти две величины могут изменяться по-разному. Количество кислорода, которое кровь успевает отдать тканям при данной разности парциальных давлений, определяется следующими факторами:

- 1) скоростью кровотока;
- 2) скоростью диффузии кислорода (проницаемостью мембраны, вязкостью плазмы;
- 3) равновесной концентрацией кислорода в эритроците при данном парциальном давлении O_2 артериальной крови. В эритроците это равновесие достигается чрезвычайно быстро.

Рассмотрим последний фактор. Чем выше эта равновесная концентрация кислорода, т. е. чем больше вправо сдвинуто равновесие $HbO_2 \rightleftharpoons Hb + O_2$ при данном парциальном давлении кислорода, тем больше будет количество способного к диффузии кислорода в каждый данный момент времени и тем большее количество кислорода будет уходить из эритроцита и поступать в ткань в единицу времени. Следует отметить, что равновесие $HbO_2 \rightleftharpoons Hb + O_2$ в артериальной крови соответствует высоким парциальным давлениям кислорода, где кривая диссоциации идет очень полого, в связи с чем производить оценку этого равновесия практически невозможно. В то же время скорость реакции трансгемирования, как было указано выше, полностью определяется именно этим количеством гемоглобина (и, следовательно, кислорода), находящегося в равновесии с оксигемоглобином при данном парциальном давлении O_2 .

Таким образом, скорость реакции трансгемирования непосредственно определяет один из факторов, от которых зависит снабжение тканей кислородом. Можно было бы думать, что, поскольку реакция трансгемирования отражает свойство гемоглобина как индивидуального химического соединения независимо от других условий в организме, трудно обнаружить изменения скорости этой реакции при различных физиологических и патологических условиях.

Однако давно известно, что в организме одного и того же человека может находиться несколько «сортов» гемоглобина, различающихся по своим свойствам

(«фетальный» гемоглобин, «взрослый» гемоглобин, гемоглобин С). Количественные отношения между отдельными «сортами» гемоглобина могут меняться при различных патологических состояниях. На основе этих фактов вполне оправдана постановка вопроса о том, не может ли в организме наблюдаться достаточно быстрое изменение структуры и свойств гемоглобина в смысле прочности его связи с кислородом и не могут ли эти изменения являться одним из факторов регуляции дыхательной функции крови.

Действительно, рядом исследований, проведенных методом изучения скорости реакции трансгемирования, на протяжении последних лет были установлены многочисленные факторы, свидетельствующие о быстрых изменениях состояния гемоглобина в организме в физиологических и патологических условиях. Были обнаружены, в частности, отличия в скорости реакции трансгемирования для оксигемоглобина, выделенного из крови яремной вены по сравнению с кровью других сосудистых областей (С. Э. Красовицкая, Л. А. Блюменфельд, А. М. Чарный).

На основании этих фактов, а также работы по изучению влияния наркотического состояния на скорость реакции трансгемирования (С. Э. Красовицкая, Л. А. Блюменфельд, А. М. Чарный) было высказано предположение о роли изменений гемоглобина крови, проходящей через мозг, в регуляции дыхательной функции крови. Было показано также, что функциональное состояние гемоглобина может резко изменяться при введении в кровь *in vitro* и *in vivo* ничтожных количеств фармакологически активных соединений (Л. А. Блюменфельд, С. Э. Красовицкая, Ш. Д. Мошковский).

Кроме того, были доказаны быстрые изменения функционального состояния гемоглобина при смене фаз экспериментальных эпилептиформных состояний (судорожные приступы после введения камфары) (Л. А. Блюменфельд, Л. О. Долин, С. Э. Красовицкая, Т. П. Ролич, А. М. Чарный).

Закономерные изменения скорости реакции трансгемирования были обнаружены также у больных миастенией и при лечении этого тяжелого заболевания прозеринном (Н. И. Гращенков, Л. А. Блюменфельд, С. Э. Красовицкая, Л. Б. Перельман, Ю. К. Смирнов).

Из всех
зрится в орга
В нормальн
там, где образ
мозгу. Лишь
синтез соверша
ческих узлах — э
Изучение син

щих на синтез, —
Изучение провод
гемоглобина при
го животного тог
остается невыясн
компонент на с
эритроцитов. Кро
дается диффер
увеличенного рас
тельного разреше

Рассмотрим
на — железа, гло
бина.

Железо. Д
ния гемоглобин
необходимо введе
15—16 мг желе
считается 5—6
взрослого челове
что, как правил
Следует отмети
гшей, находит
руется.

Непосредств
зывается лишь н
доступает в пе
В организм
около 8 г гем
нию 26 мг же
тируется за су
ное количест

СИНТЕЗ ГЕМОГЛОБИНА

Из всех индивидуальных белков гемоглобин синтезируется в организме в наибольшем количестве.

В нормальных условиях гемоглобин синтезируется там, где образуются эритроциты, т. е. только в костном мозгу. Лишь при тяжелых анемических состояниях синтез совершается в печени, селезенке и лимфатических узлах — экстрамедулярно.

Изучение синтеза гемоглобина и факторов, влияющих на синтез, — задача еще полностью не решенная. Изучение проводится путем наблюдения над синтезом гемоглобина при удалении из диеты экспериментального животного того или иного компонента. Но при этом остается невыясненным, оказывает ли влияние данный компонент на синтез гемоглобина или образование эритроцитов. Кроме того, в таком эксперименте не удастся дифференцировать уменьшение синтеза от увеличенного распада. Все эти вопросы требуют окончательного разрешения.

Рассмотрим роль основных компонентов гемоглобина — железа, глобина и порфирина в синтезе гемоглобина.

Железо. Для сохранения нормального содержания гемоглобина в крови для взрослого человека необходимо введение с пищей ежедневно в среднем 15—16 мг железа. Минимально допустимой величиной считается 5—6 мг. В нормальном пищевом рационе взрослого человека содержится от 10 до 30 мг железа, что, как правило, удовлетворяет указанную потребность. Следует отметить, что часть железа, поступающего с пищей, находится в связанной форме и плохо абсорбируется.

Непосредственно для синтеза гемоглобина используется лишь ничтожная часть железа из пищи, остаток поступает в печень и селезенку.

В организме взрослого человека за сутки распадается около 8 г гемоглобина. Это соответствует освобождению 26 мг железа. Однако из этого количества экскретируется за сутки лишь приблизительно 0,9 мг. Остальное количество железа, освободившееся при распаде

гемоглобина, вновь используется для его синтеза. Ежедневная потеря 0,9 мг восполняется за счет железа пищи.

Количество железа, абсорбируемого из желудочно-кишечного тракта, зависит от количества запасного железа в организме. Большая часть железа абсорбируется из тонких кишок, некоторое количество из желудка и двенадцатиперстной кишки. Интересно, что наличие или отсутствие запасов железа в органах влияет на его абсорбцию в большей мере, чем наличие или отсутствие анемии.

Основная масса железа сохраняется в органах — депо (печень, селезенка) в виде ферритина. Ферритин — это комплекс железа с белком, апоферритином. Образование этого комплекса предотвращает возможность накопления железа в плазме выше нормального уровня (100 $\gamma\%$). Все излишнее количество будет связываться с белком — апоферритином и откладываться в запас (довольно лабильный, тонко регулируемый). Слизистая желудочно-кишечного тракта обладает специальным механизмом для регуляции уровня железа, поступление которого в клетку регулируется уровнем ферритина. Насыщение слизистой железом сопровождается накоплением ферритина. Содержание железа в апоферритине может достигать до 23%. По достижении этого уровня насыщения (предел емкости апоферритина) железо в кишечнике не абсорбируется, наступает так называемый мукозальный блок и часть железа переходит в плазму крови. Только после того, как количество ферритина в клетках слизистой снизится благодаря отдаче железа в кровь, наступает новая абсорбция железа. По-видимому, образование ферритина является фактором, лимитирующим абсорбцию железа.

Транспорт железа в крови обусловлен наличием в плазме белка сидерофиллина (типа β -глобулина), на который осуществляется перенос железа с апоферритина и дальнейший перенос его в костный мозг. Нет достаточно достоверных данных, свидетельствующих о том, что абсорбция больших доз железа, вводимых человеку, регулируется таким же образом. Когда емкость апоферритина исчерпана, а железо продолжает поступать в организм, оно соединяется с другим белком,

емкость которого
Это соединения
Введение б
го времени, ка
ных анемий,
цирроза печен
ходимо все же
железо высвоб
гемоглобина, и
гается перед с
в эритроцитах
могут считаться

Глобин сох
железо), но не к
ного разрушен
участие как тк
сочетании в ор
общей белково
всего гемоглоб
синтезируется
ном введении
точного количе
синтезируется
теснейшим обр
низме.

Что касается
глобина наибо
новой кислоте
ционе аргинин
бина. Глутами
глутаминовой
тором, стимул
ся роли други
не отличается
В синтезе
которые металл
нормального с
0,01 мг меди.
не происходит
азирует этот
приводит к ан
Кроме того
требуется нал
5 чарный А

емкость которого по отношению к железу выше (55%). Это соединение носит название гемосидерина.

Введение больших доз железа в течение длительного времени, как это имеет место при лечении гипохромных анемий, не является безвредным ввиду опасности цирроза печени в результате отложения железа. Необходимо все же признать, что условия, при которых железо высвобождается из органов депо для синтеза гемоглобина, и те превращения, которым оно подвергается перед своим внедрением в порфириновое кольцо в эритроцитах костного мозга, в настоящее время не могут считаться окончательно выясненными.

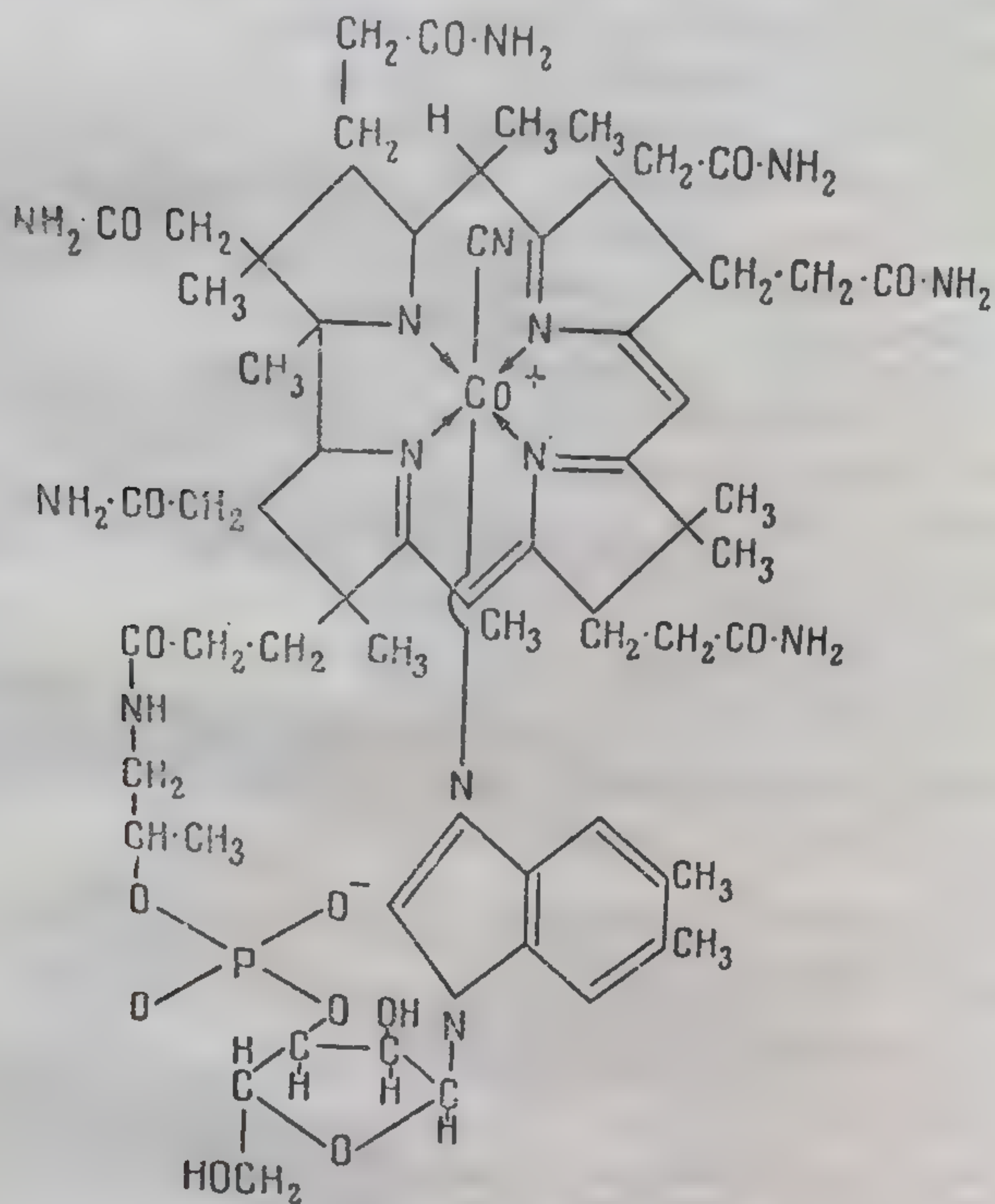
Глобин сохраняется и вновь используется (как и железо), но не как готовый белок, а после предварительного разрушения. В построении глобина принимают участие как тканевые, так и плазменные белки. При сочетании в организме недостаточности гемоглобина с общей белковой недостаточностью синтезируется прежде всего гемоглобин. Опыты показали, что на 4 г глобина синтезируется 1 г плазменных белков. При внутривенном введении плазменных белков при наличии достаточного количества железа в нормальном организме синтезируется гемоглобин. Вообще метаболизм глобина теснейшим образом связан с обменом белка в организме.

Что касается роли аминокислот, то в синтезе гемоглобина наибольшее значение принадлежит глутаминовой кислоте и аргинину. Отсутствие в пищевом рационе аргинина приводит к нарушению синтеза глобина. Глутаминовая кислота входит в состав птероил-глутаминовой кислоты, которая является важным фактором, стимулирующим синтез эритроцитов. Что касается роли других аминокислот в синтезе глобина, то она не отличается от их роли в синтезе остальных белков.

В синтезе гемоглобина большую роль играют некоторые металлы и прежде всего медь. Известно, что для нормального синтеза гемоглобина у крыс требуется 0,01 мг меди. Медь не участвует в синтезе, но без нее не происходит внедрения железа в порфирин; она катализует этот процесс. Полное отсутствие меди в диете приводит к анемии.

Кроме того, для нормального синтеза гемоглобина требуется наличие кобальта. Максимальное его содер-

жание имеется в витамине B_{12} (4,5%). До сих пор еще точно не установлено, влияет ли кобальт на синтез гемоглобина или на созревание эритроцитов. Большинство исследователей является сторонниками последнего мнения.



Молекула витамина B_{12} представляет собой большую кольцевую структуру, состоящую из четырех пирролиновых колец. В этом отношении она несколько напоминает структуру гемоглобина.

Мукопротеин желудочного сока, по всей вероятности, извлекает витамин B_{12} , поступающий с пищей, и в сочетании с ним образует пептидный комплекс, легко адсорбируемый в кишечнике. В таком связанном состоянии витамин B_{12} не захватывается теми кишечными микро-

организм...
метаболизм...
печени...
откуда по...
регулиру...
В.2 играе...
лот — метионин...
у млекопитаю...
При злокаче...
разрушается гастри...
ния В.2 в пепт...
мин В.2 или по...
или вовсе не и...
больных с анем...
чество витамин...
ривать как ави...
При введени...
ше внутримыше...
наступает чере...
средств не выз...
эритроцитов, ка...
Кроме витам...
ное значение пр...
рибофлавину (фактор Р...
лоте (фактор Р...
Что касается...
то они, являясь...
цессов (перез...
тельных процес...
теканья окисли...
клетках костно...
идет на обеспе...
оказываемое э...
и тканевое ды...
отражается д...
Витамин С...
отсутствии вит...
з костный мозг...
рение в порфи...
перенос железн...
вой кислоты —
абсорбцию же...
5*

организмами, для которых он является существенным метаболитом, и легко всасывается в кишечнике. Из кишечника он поступает в печень, где откладывается и откуда по мере надобности переходит в костный мозг, регулируя как фактор роста гемопоэз.

B_{12} играет также важную роль в обмене аминокислот — метионина и тирозина и в использовании белка у млекопитающих.

При злокачественном малокровии у больных не образуется гастромукопротеина и не происходит связывания B_{12} в пептидный комплекс. «Незащищенный» витамин B_{12} или поглощается микроорганизмами кишечника, или вовсе не используется макроорганизмом. В кале у больных с анемией Бирмера появляется большое количество витамина B_{12} , и этот тип анемии можно рассматривать как авитаминоз B_{12} .

При введении витамина B_{12} парентерально или лучше внутримышечно увеличение количества эритроцитов наступает через 15 дней. Ни одно из антианемических средств не вызывает такого нарастания гемоглобина и эритроцитов, как витамин B_{12} .

Кроме витамина B_{12} , для синтеза гемоглобина немалое значение принадлежит ряду витаминов группы В: рибофлавину (B_2), пиридоксину (B_6), никотиновой кислоте (фактор Р—Р).

Что касается механизма действия витамина B_2 и B_6 , то они, являясь коэнзимами ряда ферментативных процессов (переаминирования, окислительно-восстановительных процессов), необходимы для нормального протекания окислительно-восстановительных процессов в клетках костного мозга, причем энергия этих процессов идет на обеспечение созревания эритроцитов. Влияние, оказываемое этими витаминами на жизнедеятельность и тканевое дыхание клеток костного мозга, косвенно отражается и на синтезе гемоглобина.

Витамин С также влияет на синтез гемоглобина. При отсутствии витамина С железо не переносится из депо в костный мозг и, таким образом, затрудняется его внедрение в порфириновое кольцо. Было показано, что перенос железа осуществляется в виде соли аскорбиновой кислоты — аскорбината железа.

Относительно витамина D известно, что он улучшает абсорбцию железа из крови.

Что касается малоидентифицированных веществ, оказывающих влияние на гемопоэз, без того чтобы их можно было дифференцировать как индивидуальные химические соединения, то к ним относятся «антианемические вещества», содержащиеся в печеночных экстрактах.

Не совсем ясно, что собой представляет «фактор печени». Известно лишь, что печеночные экстракты как антианемические вещества являются гораздо более активными, нежели любое из названных веществ.

Очень интересным соединением является фолиевая кислота. Это, собственно говоря, целый класс веществ, главным составным компонентом которого является птероилглутаминовая кислота. Нельзя сказать, что фолиевая кислота идентична «фактору печени», который по существу представляет собой группу веществ, входящих в состав экстракта из печени. Эта группа веществ пока не дифференцирована. Известно, что часть этих веществ являются порфиринами.

Количество гемоглобина в организме связано с условиями онтогенеза. У новорожденного оно достигает 21 г%, на протяжении первого года жизни резко падает, затем начинается медленный рост и к 11 годам количество гемоглобина достигает 11—12 г%. После наступления половой зрелости у девочек рост гемоглобина идет медленнее, чем у юношей. У женщин содержание гемоглобина достигает 14,5 г%, у мужчин — 16 г%.

В процессе онтогенеза изменяется не только количественное содержание гемоглобина, но и его качественная характеристика. Гемоглобин плода и взрослого организма отличается качественно по кривой диссоциации, устойчивостью по отношению к денатурации, скоростью реакции трансгемирования и т. д. В процессе онтогенеза процентное содержание «фетального» гемоглобина падает. Но и в крови взрослого может содержаться небольшой процент «фетального» гемоглобина. В последнее время открываются все новые «сорты» гемоглобина. Они различаются по своей белковой компоненте, которая характеризуется по электрофоретической подвижности, устойчивости к денатурации. Они появляются при некоторых видах анемии. Тонкие изменения структуры гемоглобина находят отражение и в морфологической картине самого эритроцита. Так,

например, известны «серповодные» эритроциты, которые являются носителями особым образом видоизмененного гемоглобина, характеризующегося тонкими нарушениями его белковой структуры в результате патологии синтеза белка в организме.

Очевидно синтез гемоглобина тесным образом связан с его распадом. Известно, что синтез гемоглобина повышается при инъекции билирубина. Отсюда следует, что при патологических состояниях с повышением распада гемоглобина, понижением его устойчивости, гемолизе эритроцитов и т. д. компенсаторное повышение его синтеза происходит благодаря стимулирующему воздействию продуктов распада.

В последнее время в плазме животных и человека при анемии обнаружен особый фактор, стимулирующий образование эритроцитов и гемоглобина и названный эритропоэтином. Он был найден и в нормальной плазме. Его наличие убедительно доказано в опытах на крысах, кроликах и людях, страдающих анемией, хотя до настоящего времени он не идентифицирован как индивидуальное химическое соединение (Якобсон, Гольдвассер, Гурней, Фрид и Плцак).

Возможно, что трансгемирование, т. е. наблюдавшийся нами процесс переноса гема с глобина на другой белок, представляет собой явление, широко распространенное и в организме. Гем входит в состав ряда дыхательных ферментов.

А. М. Чарный высказал предположение, что в печени синтезируется только протогем, который может давать различные комплексы в зависимости от наличия того или иного специфического белка: протогем+глобин дает гемоглобин, протогем+специфический белок образует миоглобин, протогем+другой специфический белок дает образование каталазы. Указанные соединения различаются только по структуре белковой молекулы, синтез которой тонко регулируется в организме в зависимости от конкретных условий, создающихся в каждый данный момент.

Гемоглобин принадлежит к числу белков с особо важной специфической функцией. Благодаря его способности обратимо присоединять кислород, он обеспечивает снабжение организма кислородом. Гемоглобин является белком, преобладающим и по своему количеству.

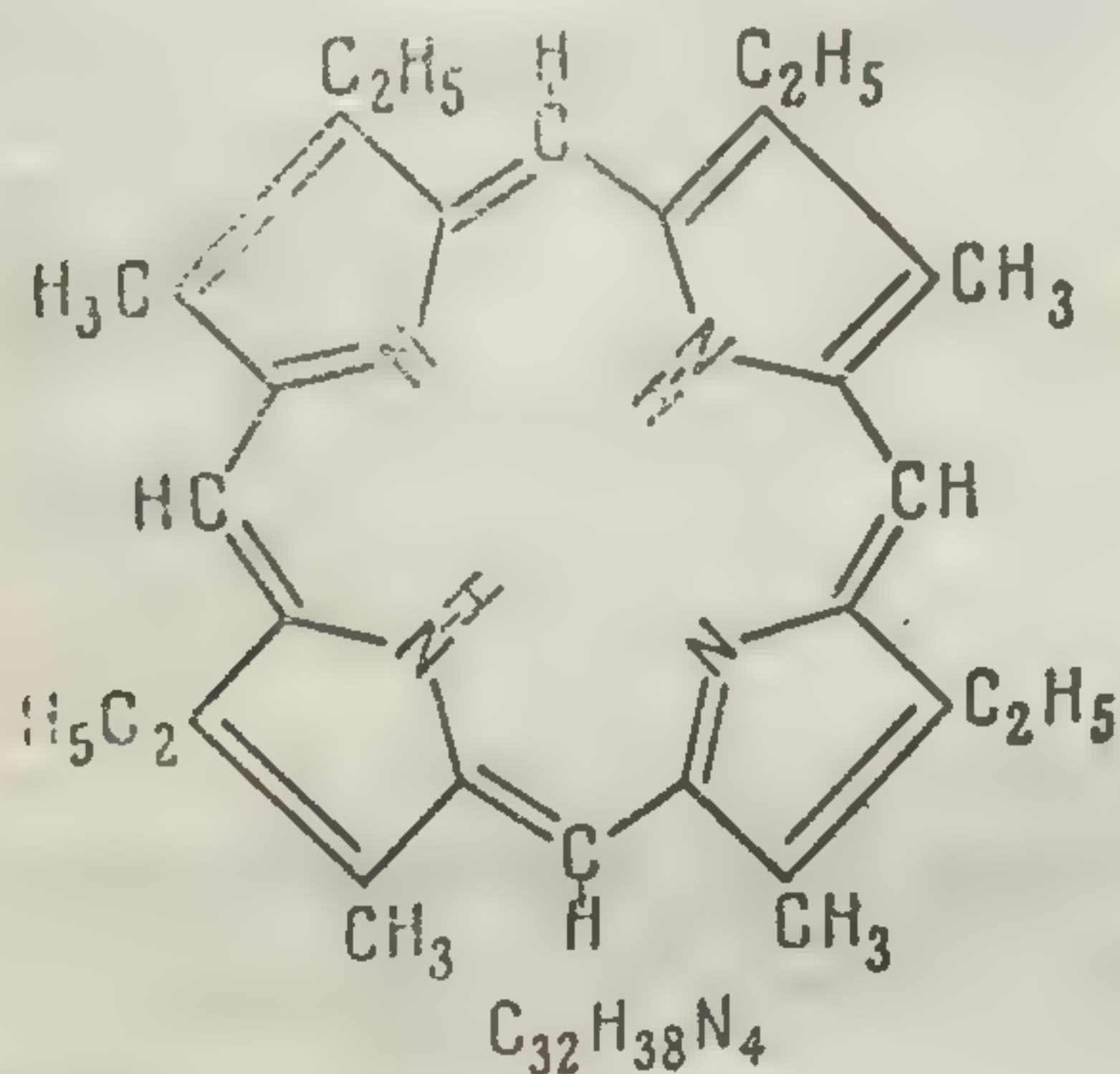
Принимая во внимание, что любые патологические изменения в организме неизбежно связаны с нарушениями его кислородного снабжения, изучение изменений структуры гемоглобина является очень важным при различных патологических состояниях.

При разрушении гемоглобина порфириновое кольцо не является строительным материалом для синтеза новой молекулы гемоглобина. Этот компонент выделяется в виде уробилина и других желчных пигментов и не используется для ресинтеза гемоглобина. Порфирины пищи также не идут на построение гемоглобина. При искусственном введении гематина, гема или при поступлении их с пищей они также не используются для построения гемоглобина. Из введенного в организм большого количества гема утилизируется только железо гема, но не порфириновое кольцо. Элементы распада гемоглобина крови также не используются для синтеза нового гемоглобина, кроме небольших количеств железа и глобинового компонента, который после переваривания является исходным материалом для образования аминокислот, идущих на синтез белка. Около 10% по весу вводимого гемоглобина используется после предварительного разрушения до аминокислот для синтеза новых белков. Очевидно, организм синтезирует порфирины в количестве, совершенно достаточном для ресинтеза гемоглобина. Неизвестны такие патологические состояния, при которых синтез гемоглобина нарушался бы по причине отсутствия или недостаточности порфиринов. Это позволяет сделать вывод, что организм обладает неограниченными возможностями в отношении синтеза порфиринов.

Благодаря недавним работам многих исследователей, проведенных главным образом с помощью метода меченых атомов, в настоящее время вопрос о путях синтеза порфиринов в животном организме можно считать решенным.

Выяснилось, что основные элементы, из которых синтезируются порфирины, принадлежат к промежуточным продуктам углеводного обмена, возникающим в реакциях цикла трикарбоновых кислот. Из них наиболее существенным компонентом является янтарная кислота, которая вступает во взаимодействие с глицерином. Вслед за первым этапом, заканчивающимся

возникновением γ -аминолевулиновой кислоты, происходит конденсация двух ее молей с образованием порфобилиногена. Четыре моля порфобилиногена конденсируются в уropпорфирин III с последующим превращением его в протопорфирин IX. При этом в белковых группах β -заместителей происходит замена пропионовокислых остатков на метильные, а остатков уксусной кислоты — на винильные группы (см. схему).

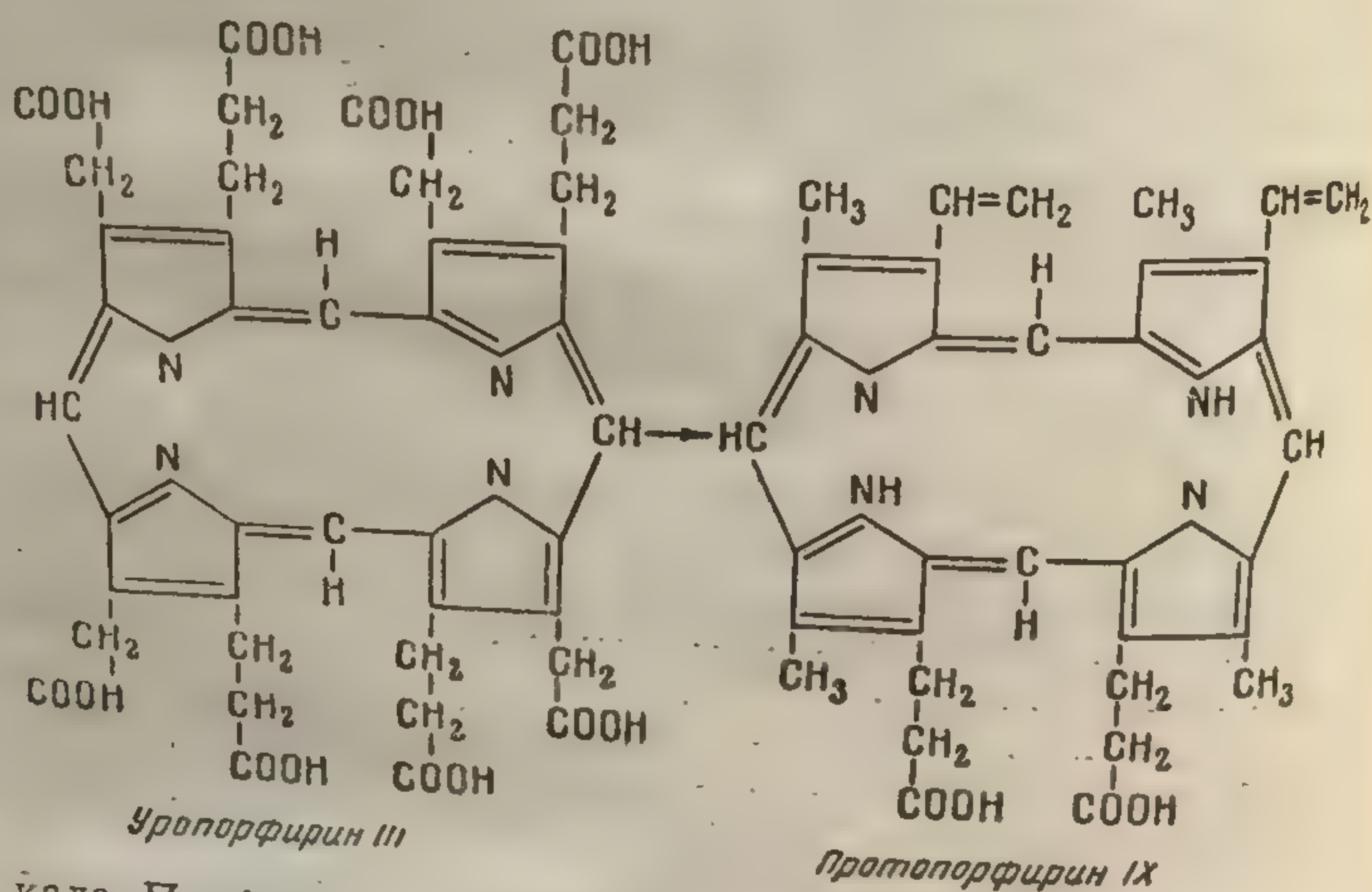
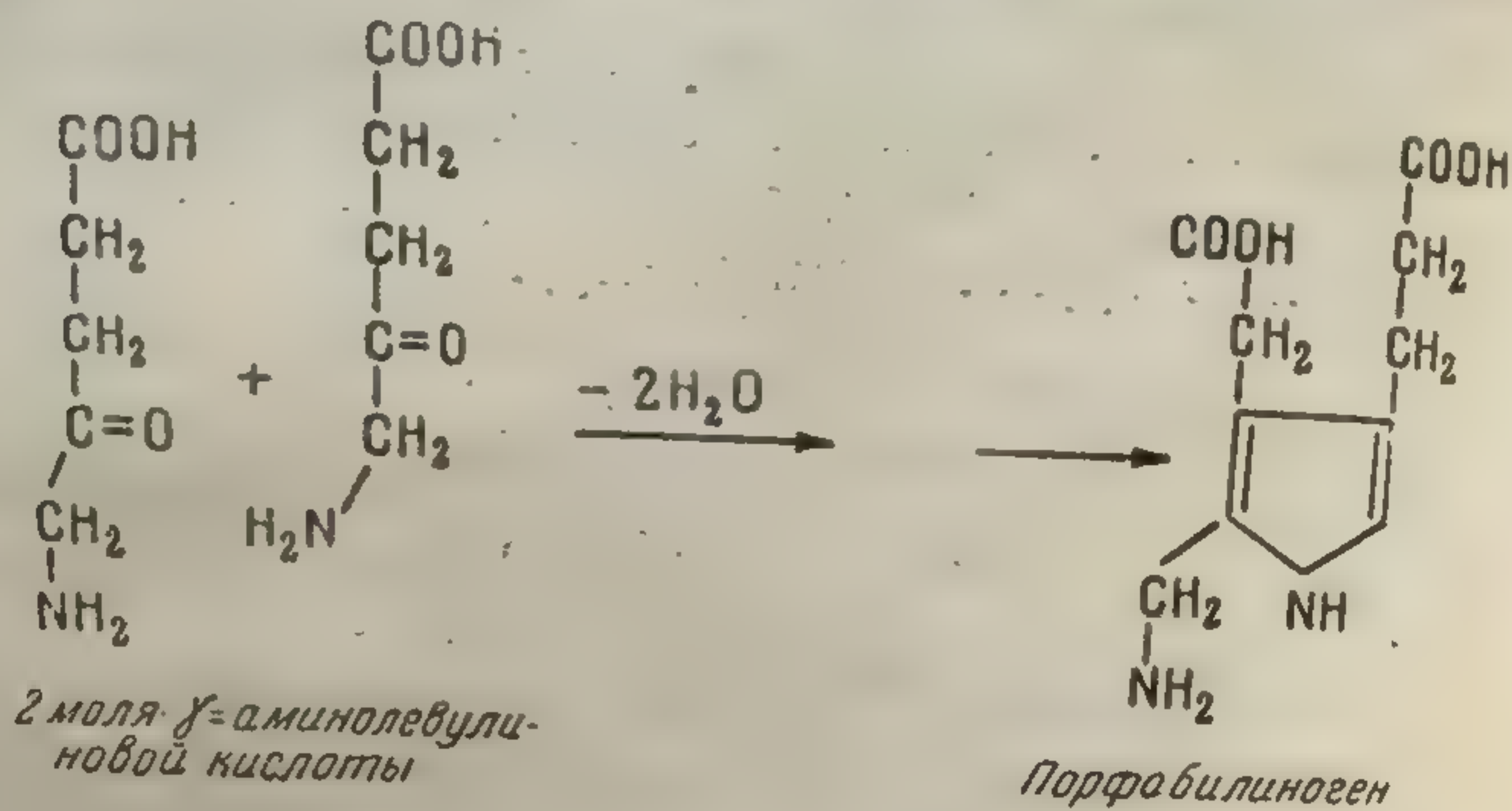


Этиопорфирин

Выяснилось, что янтарная кислота, прошедшая цикл Кребса, является источником 26 углеродных атомов ферропорфирина, а для остальных 8 атомов используются углеродные атомы глицерина в α -положении (Г. В. Пронякова).

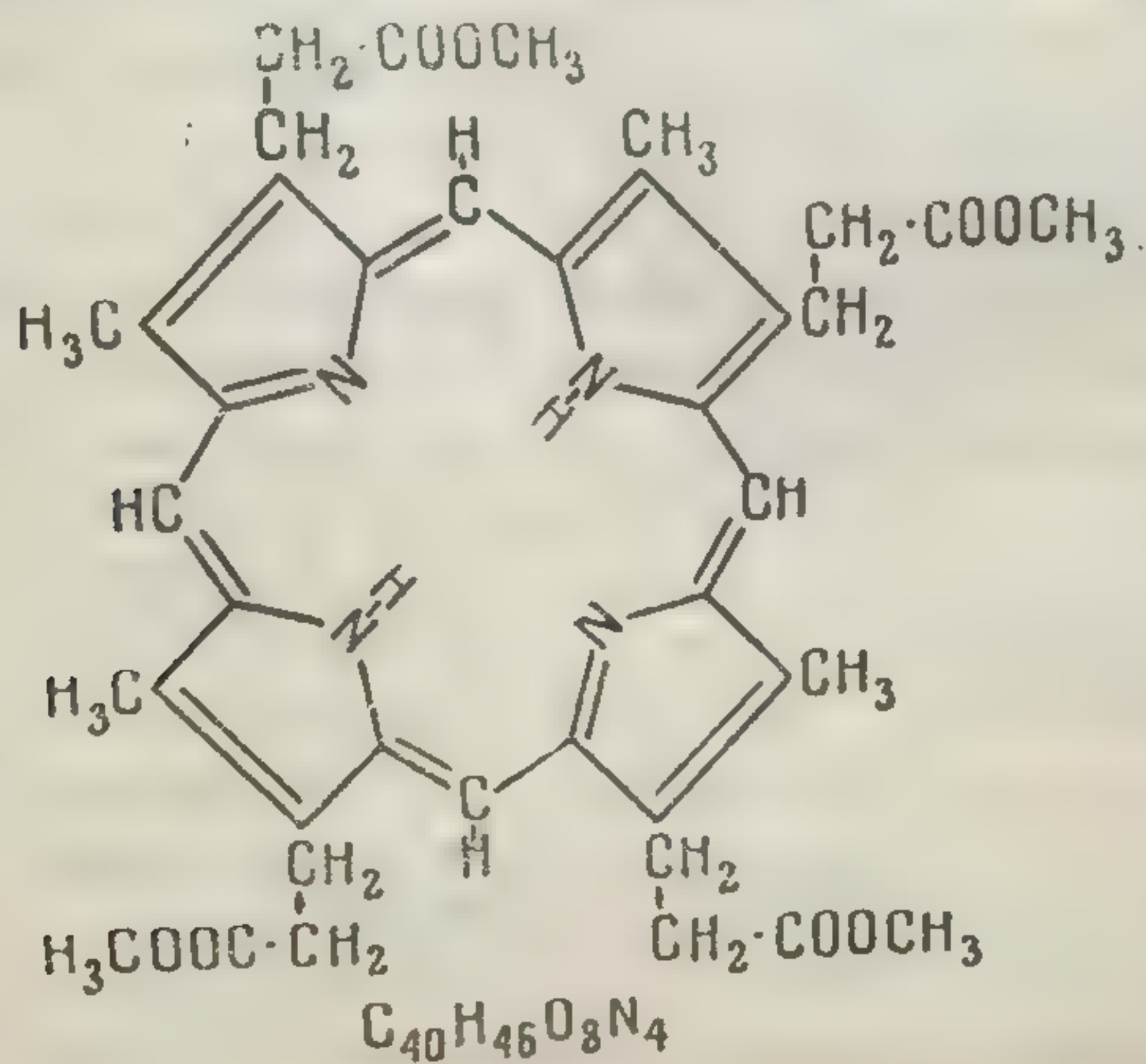
Один из простейших порфиринов, в молекуле которого 8 атомов водорода пиррольных колец замещены в β -положении 4 этильными и 4 метильными группами, называется этиопорфирином. Это искусственно синтезированный продукт, не встречающийся в организме. Возможны 4 его изомера, которые образуются в соответствии с возможными комбинациями в расположении этильных и метильных групп. Этиопорфирин используется как стандарт при идентификации различных видов порфиринов. Все обнаруженные в растительном и животном мире порфирины соответствуют I и III типам этиопорфирина.

При замещении в протопорфирине двух винильных групп на пропионовые образуется копропорфирин, названный так потому, что он впервые был обнаружен в

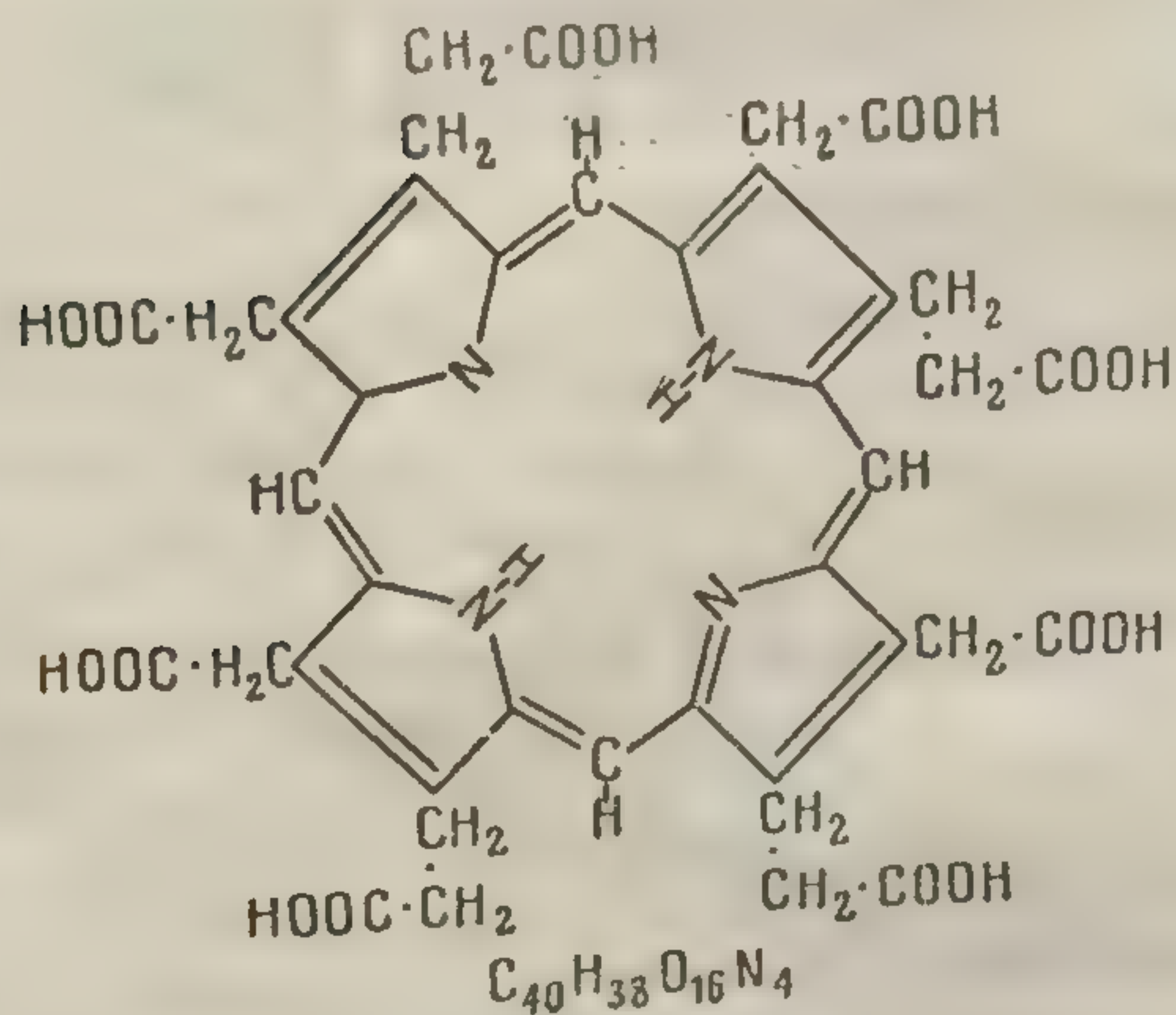


кале. Порфирин с 8 карбоксильными группами, из которых 4 приходятся на долю остатков пропионовой и 4 берутся из остатков уксусной кислоты, известен под названием уропорфина (впервые обнаружен в моче). В организме человека возможно наличие двух типов изомеров — копро- и уропорфина (I и III). Взаимоотношения между различными порфинами и пути их превращения в животном организме пред-

ставляют сложную и недостаточно изученную область исследования. Проблема порфиринемий и порфиринурий является наименее разработанной областью патологи-



Копропорфирин III



Уропорфирин III

ческой физиологии, как и взаимозависимость между так называемыми свободными порфиринами и гемом в качестве важнейшего металлопорфина.

Порфирины крови. В нормальных эритроцитах содержится от 2 до 20 γ порфиринов на 100 мл эритроци-

тов. Установлено, что это протопорфирин. Особенно богаты протопорфирином ретикулоциты, но еще богаче им не идентичные с ретикулоцитами «флуоресциты», количество которых составляет 0,1% общего числа эритроцитов. В мегалобластах и эритробластах содержится большое количество порфирина.

В сыворотке наличие порфиринов считают несомненным фактом, хотя количественное их определение представляет большие трудности. Полагают, что порфирином сыворотки является копропорфирин. При ряде патологических состояний и при патологической порфирии удавалось обнаружить в плазме копропорфирин в сопровождении уropорфирина, а при свинцовой интоксикации также копропорфирин.

Порфирины в органах и тканях. В клетках эмбриона и у новорожденных детей имеются небольшие количества уropорфирина. В печени барана обнаружен протопорфирин. У крыс и мышей во второй половине беременности по краю плаценты идентифицирован протопорфирин. Он был экстрагирован из пигментных пятен скорлупы яиц. Установлено большое количество порфирина в гардеровской железе у грызунов. Полагают, что он является у них истинным резервом для образования гемоглобина. Копропорфирин и уropорфирин III (в виде комплексов с металлом) обнаружены в перьях птиц. У человека копропорфирин III был найден в органах, моче, желчи только при патологических состояниях. Фишер обнаружил значительные отложения порфиринов в различных органах и тканях больных. Клювер в белом веществе мозга нашел копропорфирин типа I. Копропорфирин был им найден у 33 видов животных, птиц, а также у человека. Флуоресценция, типичная для порфиринов, отмечалась у людей при исследовании зубов, слюны, отверстий сальных желез и женских половых органов, по-видимому, как продукт жизнедеятельности бактерий. В мышцах появление порфиринов наблюдалось при процессах аутолиза.

В свое время Граник и Гильдер указали, что некоторые порфирины могут тормозить рост бактерий. В связи с этим, а также с данными Клювера о присутствии порфиринов в белом веществе головного мозга, где нет главного фермента цитохромной системы — цитохрома C, высказывались предположения о том, что

различные порфирины могут либо выполнять функцию окислительно-восстановительных ферментов, либо влиять на процессы тканевого дыхания, стимулируя или угнетая его. Н. Н. Лаптева прямыми опытами с прото- и копропорфирином показала, что последние не влияют на потребление кислорода тканевыми срезами и кашичами.

Экскреция порфиринов. Порфирины выделяются мочой, калом и желчью. В нормальной моче копропорфирин встречается в сопровождении следов уропорфирина, протопорфирин же не был обнаружен. В патологических условиях в моче может содержаться большое количество копропорфирина.

На выделение порфиринов оказывает влияние пищевой режим, главным образом мясная пища. Жиры повышают суточное количество порфиринов в 2—3 раза. Употребление пива (2—3 стакана) приводит к увеличению суточного выделения порфиринов в 2—3 раза.

Суточное выделение порфиринов, по данным последних исследований (Ю. К. Смирнов), составляет от 40 до 60 μ . С калом выделяется значительно больше — от 150 до 400 μ за сутки. Природа порфиринов кала не всегда точно устанавливалась. Пищевой режим сильно влияет на количество и характер порфиринов, выделяемых с калом. Порфирины в жидкостях организма в нормальных условиях образуются и выделяются в чрезвычайно малых количествах. Отмечается резко выраженное несоответствие между количеством распавшегося за сутки гемоглобина и ничтожно малым выделением порфиринов.

А. М. Чарным предложена классификация порфиринурий и порфиринемий, позволяющая рассматривать их с точки зрения нарушения порфиринового обмена.

Порфиринемия и порфиринурия — это симптомы, встречающиеся при ряде заболеваний как известной, так и неизвестной этиологии и свидетельствующие о нарушении порфиринового обмена в организме. Такое нарушение порфиринового обмена может быть названо порфирией.

На основе этой классификации различают порфирии известной этиологии (интоксикация свинцом, ртутью, и др.) и порфирии, этиология которых неизвестна. Синдром, возникающий при глубоком нарушении метабо-

лизма порфиринов, имеющий место при различных интоксикациях, будет носить название токсической порфирии. Расстройства порфиринового обмена при различных заболеваниях крови, легких, печени и др. могут быть названы функциональными порфириями.

Наконец, очень редкое заболевание с хроническим течением, длительным латентным периодом, которое протекает с кожными, брюшными и нервными симптомами, может быть отнесено к идиопатическим порфириям.

В литературе порфирия рассматривается как сложная патология, в основе которой лежит нарушение конституциональных и наследственных факторов. Этот термин применяется только с нозологической единицей *sui generis*, являющейся чрезвычайно редким заболеванием.

Порфиринурию принято считать симптомом при ряде заболеваний как известной, так и неизвестной этиологии. В связи с тем, что в основе патологии, при которой проявляются как симптомы порфиринемии, так и порфиринурия, лежит глубокое нарушение порфиринового обмена, такое подразделение надо считать необоснованным. Более рационально объединить все виды нарушения порфиринового обмена под общим названием порфирий, среди которых различаются токсические, функциональные и идиопатические.

Наиболее ярким примером токсической порфирии является отравление свинцом, при котором отмечается массивная порфиринурия с порфиринемией. Суточное выделение порфирина с мочой достигает 3,8 мг. К токсическим порфириям приводит также отравление мышьяком, ртутью, нитротолуолом, светильным газом, окислами азота, четыреххлористым углеродом. Механизм токсических порфирий пока не известен. Можно с уверенностью сказать, что предположение о связи порфириногенеза при этой патологии с процессом синтеза и катаболизма гемоглобина мало обосновано.

К токсическим порфириям могут быть отнесены также порфирии, возникающие после приема ряда лекарственных веществ. Известна порфиринурия после приема трионала, сульфонала, при сальварсанотерапии.

Все токсические порфирии характеризуются экскрецией С мочой и калом копропорфирина III. Происхождение больших количеств порфиринов в моче, кале

и желчи при интоксикациях пока не известно, так как природа патологических порфиринурий и порфиринемий изучалась мало и недостаточно тщательно.

К функциональным порфириям относится нарушение метаболизма порфиринов при различных заболеваниях крови, печени, при авитаминозах, пневмониях, абсцессе легких, туберкулезе, лихорадочных состояниях.

К идиопатическим порфириям относится редкое, хронически прогрессирующее заболевание с периодическим обострением и большим полиморфизмом симптомов.

В клинике различают 4 группы идиопатических порфирий: врожденную (у грудных детей), кожную (у взрослых) с доминирующим симптомом светочувствительности, острую (с абдоминальным и нервным симптомами) и латентную, протекающую длительно, бессимптомно, при высокой экскреции порфиринов.

Место и механизм образования порфиринов при идиопатической порфирии остается невыясненным. Ряд исследований, поставленных в лаборатории патофизиологии ЦИУ, с изучением порфиринурии при сатурнизме, облучении ультрафиолетовыми лучами, при воздействии алкоголя, наркотических средств, голодания (Ю. К. Смирнов) позволяет утверждать, что порфиринурия и порфиринемия являются симптомами нарушения порфиринового обмена. Последний является самостоятельным видом обмена веществ и не находится в какой-либо генетической связи с синтезом гемоглобина. Данные изучения порфириногенеза и характер экскретируемых порфиринов, полученные методом меченых атомов, показали, что образование и распад гемоглобина, а также образование и экскреция порфиринов являются параллельно идущими процессами, генетически не связанными. На основе этих исследований самостоятельность порфиринового обмена не подлежит сомнению.

На основании данных, полученных Ю. К. Смирновым, при ряде патологических процессов, протекающих с порфиринурией, имеются серьезные нарушения в центральной нервной системе. Если учесть, что в белом веществе головного и спинного мозга различных животных содержится копропорфирин и что в этих областях нервной системы отсутствует или содержится в незна-

чительном количестве цитохром С, то представляется
 весьма вероятным, что порфирины могут рассматри-
 ваться как окислительно-восстановительные системы,
 заменяющие цитохром С и цитохромоксидазу в тех
 участках нервной системы, где таковые отсутствуют
 (А. М. Чарный). В исследованиях, проведенных в той
 же лаборатории, показано, что порфирин, возможно,
 является хорошим акцептором и донатором водорода
 (Эльпинер, Л. А. Блюменфельд и С. Э. Красовицкая).
 Таким образом, можно полагать, что порфириновый
 обмен теснейшим образом связан с физико-химически-
 ми процессами, протекающими в нервной ткани. Порфи-
 ринемия и порфиринурия являются ранними симптомами
 нарушений, имеющих место в нервной системе, главным
 образом в ее проводящем отделе.

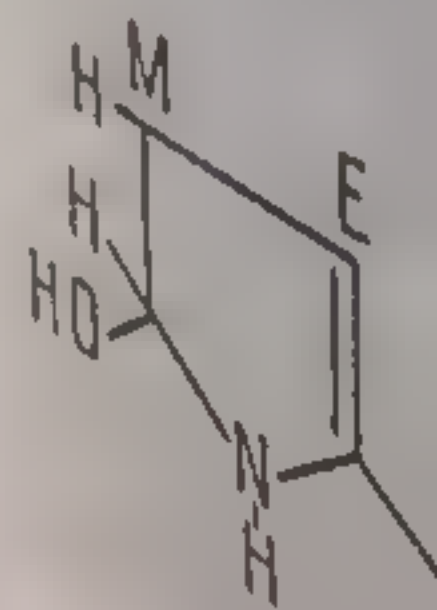
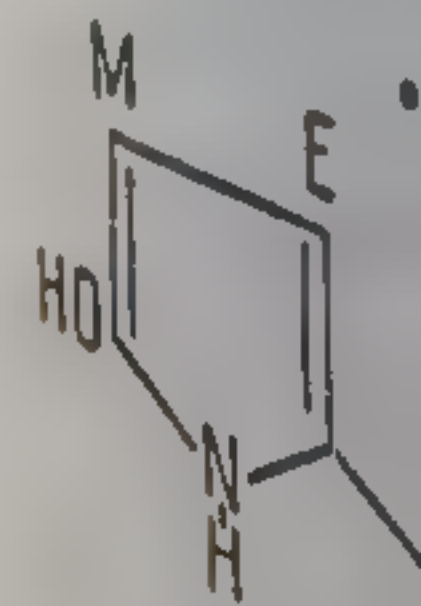
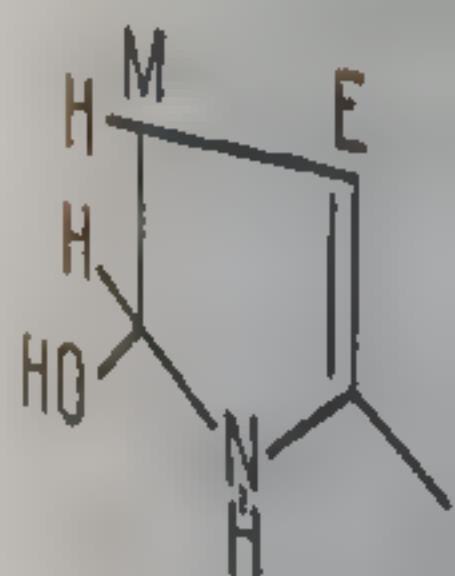
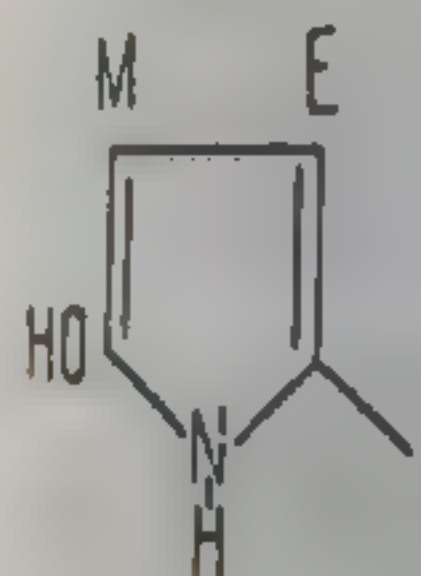
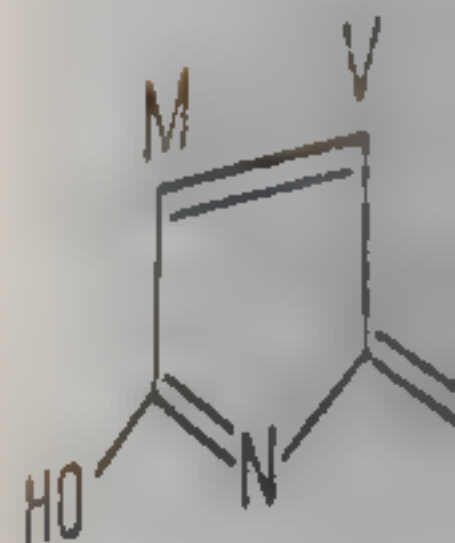
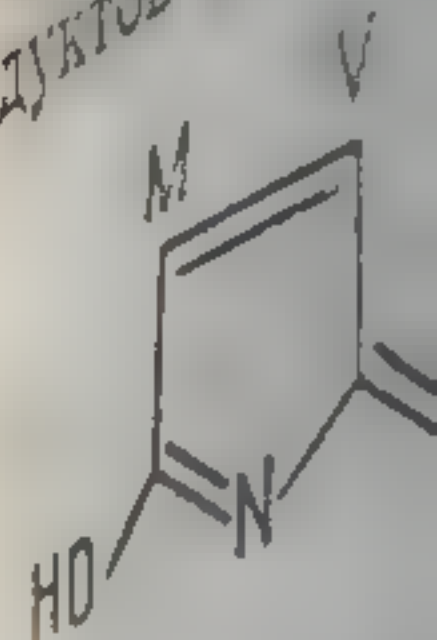
Глава VIII

КАТАБОЛИЗМ ГЕМОГЛОБИНА

С тех пор как Вихров в 1847 г. впервые высказал
 предположение о том, что распад гемоглобина приводит
 к образованию желчных пигментов, было проведено
 много опытов для изучения искусственного превраще-
 ния гемоглобина вне и внутри организма. В то же
 время как опыты Гопле-Зейлера по химическому
 превращению красящего вещества крови вне организма
 в билирубин дали благоприятные результаты, относи-
 тельно этого превращения в животном организме не
 было получено согласованных данных. Только в 1874 г.
 И. Р. Тарханов впервые провел точные опыты с введе-
 нием чистого гемоглобина животному с желчной фисту-
 лой и в чистой желчи получил увеличение количества
 желчных пигментов. На основании этих результатов он
 пришел к выводу, что в организме желчные пигменты
 являются конечными продуктами распада гемоглобина.
 Это были совершенно уникальные по своей четкости
 опыты, давшие результаты, которые убедительны и в
 настоящее время.

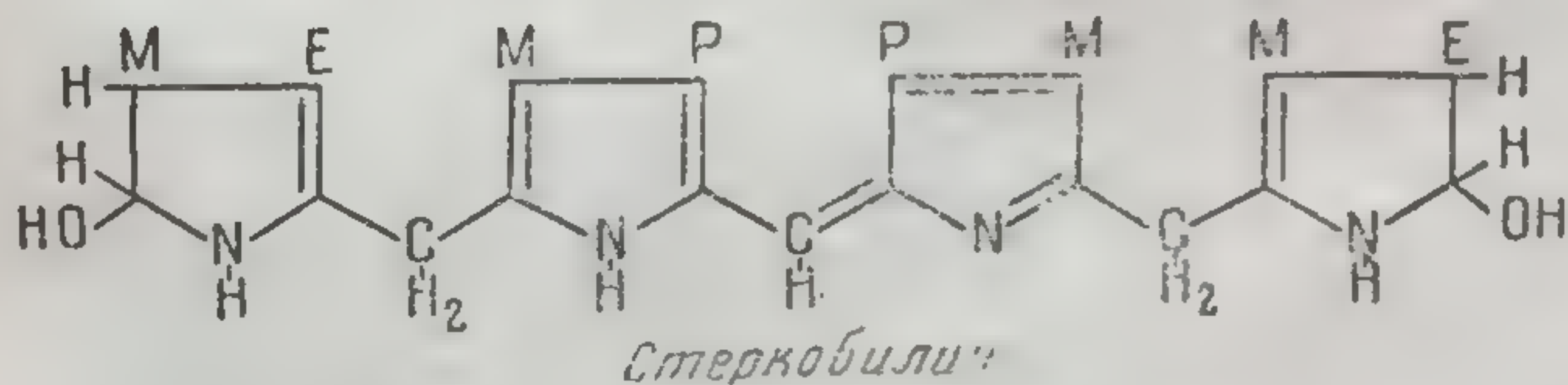
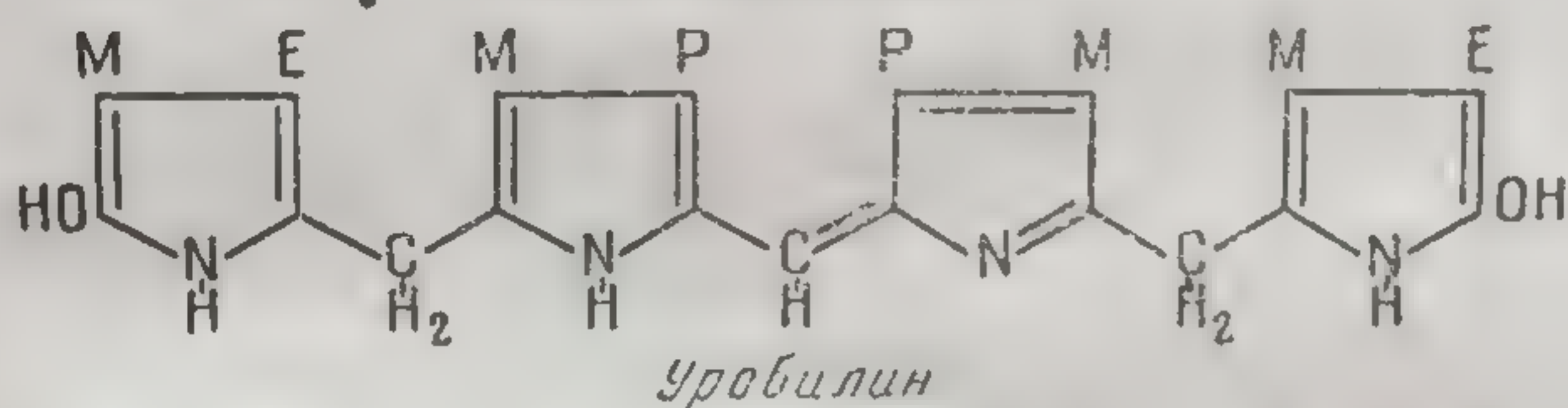
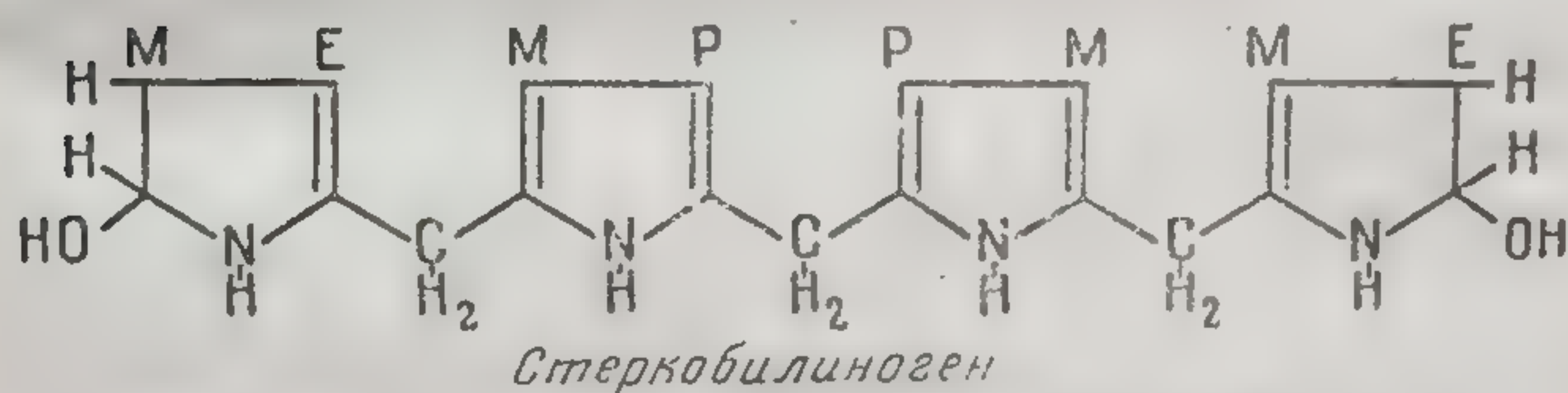
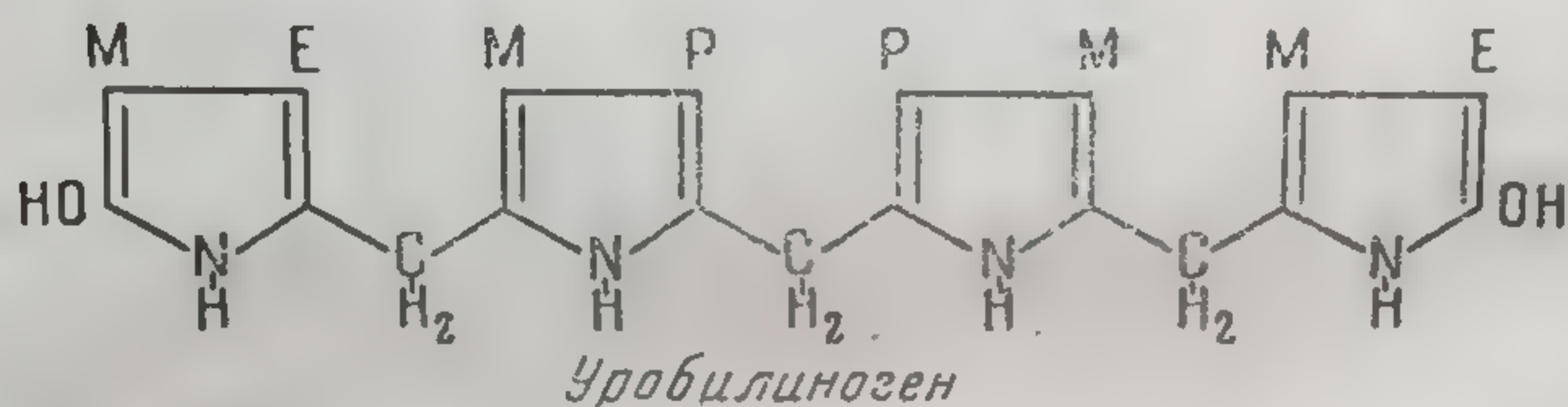
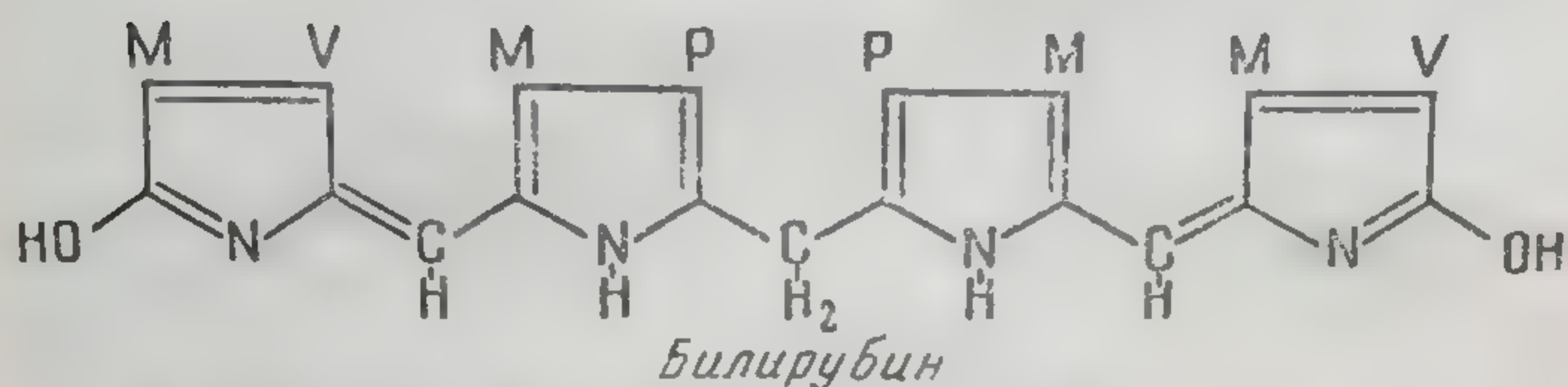
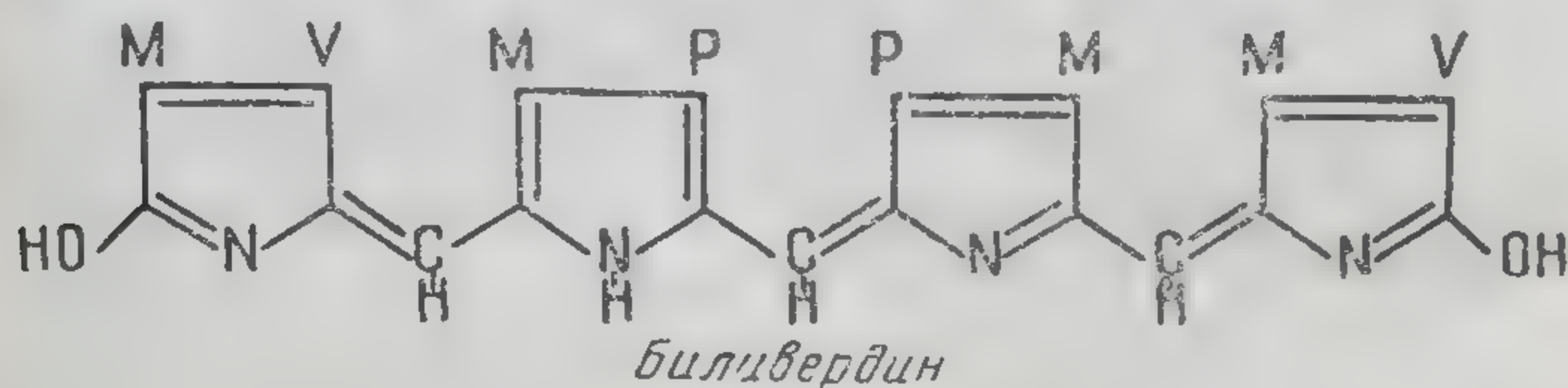
Что касается механизма разрушения порфиринового
 кольца, то известно, что первый продукт при распаде
 гемоглобина появляется после разрыва α -мостика. При
 этом образуется первый желчный пигмент — биливердин.

Последствия
 дуктов распада



биливердина.
 —CH₂— с раз-
 к азоту пирро-

Последовательное образование дальнейших продуктов распада осуществляется путем восстановления



биливердина. Это приводит к замене $-\text{CH}-$ мостика на $-\text{CH}_2-$ с разрывом двойной связи и присоединением H к азоту пиррольных колец. Боковые цепи остаются теми

же, что в протопорфирине. Вторым продуктом распада является желчный пигмент — билирубин, затем уробилин, стеркобилин. Дальнейшими продуктами восстановления желчных пигментов являются уробилиноген и стеркобилиноген (см. схему). При восстановлении двух винильных групп и разрыве двойных связей образуется мезоуробилин и мезоуробилиноген.

Перечисленные выше желчные пигменты — это уже четко отдифференцированные стадии разрушения протетической группы гемоглобина. Невыясненными до настоящего времени остаются первые стадии распада гемоглобина. Имеется очень много несогласованных предположений. Особенно сложна и запутана номенклатура продуктов, полученных различными исследователями. Раньше полагали, что распад гемоглобина начинается с отрыва гема от глобина. Глобин распадается аналогично другим белкам. Расщепление гема сопровождается отрывом от него железа, а затем уже происходит разрушение порфирина с образованием желчных пигментов. Приводились даже экспериментальные данные о получении желчных пигментов из порфиринов. На кафедре патофизиологии ЦИУ под влиянием ультразвука Эльпинер, Л. А. Блюменфельд и С. Э. Красовицкая также получили из протопорфирина все названные выше продукты распада гемоглобина. Это могло привести к мысли о том, что из протетической группы раньше должно быть удалено железо. Однако, как оказалось впоследствии, распад гемоглобина идет по иному пути. Наиболее ценными экспериментальными данными о начальном периоде распада гемоглобина мы обязаны работам Лемберга. В его опытах при воздействии на пиридингемокром аскорбиновой кислоты и перекиси водорода шло образование желчных пигментов как конечных продуктов распада, промежуточным же продуктом при этом являлось зеленое соединение — «зеленый гемин» (по терминологии Лемберга). В этом соединении один —СН— мостик разрушен, а железо еще сохранилось в кольце (модельные опыты *in vitro*). Впоследствии автор назвал его вердогемокромом. Им было высказано предположение, что в организмах распад гемоглобина идет по такому же пути. В опытах других исследователей по распаду гемоглобина *in vitro*, в том числе и в опытах, проведенных на кафедре

патофизиологии ЦИУ, данные Лемберга подтвердились. Различные исследователи давали находимым продуктам распада разные наименования, что вначале привело к путанице. По-видимому, этих промежуточных продуктов не так много, как могло показаться на основании первых работ. По существу распад гемоглобина начинается уже с момента его образования. Средний срок жизни эритроцита 120 дней. За 4 месяца гемоглобин полностью обновляется. При присоединении кислорода к гемоглобину есть некоторая степень вероятности превращения его в метгемоглобин. Наличие восстановительных систем внутри эритроцита приводит к обратному переводу его в гемоглобин. Но в процессе попеременного окисления и восстановления в конце концов окисляется также и глобин, что приводит к разрыву связей гема с глобином и постепенному распаду гемоглобина. Затрагивается и порфириновое кольцо. Около 10% порфиринов распадается еще в самом эритроците. Окислительный разрыв порфиринового кольца происходит под действием аскорбиновой кислоты, количество которой всегда достаточно для этого.

При инкубировании крови с аскорбиновой кислотой в физиологической концентрации при температуре тела и при создании парциального давления кислорода, соответствующего парциальному давлению O_2 крови или клеток ретикуло-эндотелиальной системы, гемоглобин быстро разрушается в основном с образованием первичного продукта его распада — холеглобина (по терминологии Лемберга). Это зеленое соединение, обладающее характерным спектром поглощения ($\lambda_{\text{макс}} = 629 \text{ м}\mu$ в окисленной форме и $674 \text{ м}\mu$ — в восстановленной). В холеглобине гем еще соединен с глобином, железо находится в центре порфиринового кольца. Кольцо же, по всей вероятности, разорвано у α -мостика. К сожалению, до сих пор никому не удалось выделить чистый холеглобин.

В самом начале процесса распада гемоглобина на воздухе под влиянием аскорбиновой кислоты образуется около 20% холеглобина, но при дальнейшем инкубировании сильно денатурируется белок гемоглобина и денатурируется холеглобин; образуется смесь из ряда продуктов, которые разграничить очень трудно, так как их дальнейшие превращения наступают очень быстро. Во всяком случае образование этих продуктов начинается

в эритроците (на 10%), но в основном это имеет место после разрушения эритроцита в клетках ретикуло-эндотелиальной системы (печень, селезенка). Превращения, наблюдаемые *in vitro* в условиях, наиболее близких к условиям в организме, происходят очень быстро. Этот цикл идет гораздо медленнее в эритроците потому, что в строме эритроцита имеется фактор, тормозящий процесс совместного окисления гемоглобина и аскорбиновой кислоты. Так, если к раствору оксигемоглобина добавить строму эритроцитов (или взять лаковую кровь), то в искусственных условиях при большом избытке аскорбиновой кислоты процесс резко замедляется. Поэтому на 90% этот окислительный разрыв порфиринового кольца происходит после выхода гемоглобина из эритроцита при его разрушении.

Дальнейшее превращение холеглобина — это потеря железа без нарушения связи порфиринового кольца с белком. Железо отщепляется в клетках ретикуло-эндотелиальной системы и связывается на месте, где и происходит его консервирование с дальнейшим использованием для ресинтеза гемоглобина. Из холеглобина после потери железа образуется биливердин. В организме он находится в соединении с глобином. Биливердин, первый желчный пигмент (точнее, биливердин-глобулин), — соединение сине-зеленого цвета с характерной полосой поглощения при 680 мμ в центре красной области.

Дальнейшее превращение биливердина в билирубин имеет место в клетках печени, селезенке. Это ферментативный процесс восстановительного характера. Небольшие количества билирубина могут образоваться из биливердина непосредственно в крови.

При поражении печени количество билирубина в крови резко повышается. При задержке желчи билирубин в крови будет много. Очевидно, в купферовских клетках печени происходит отрыв глобина от билирубина. Такой свободный билирубин, попадая в плазму, соединяется с альбумином.

Таким образом, билирубин в крови может находиться в двух формах: билирубин-глобин и билирубин-альбумин, прошедший через печень.

Экспериментальные факты, полученные за последнее время, приводят к представлению о том, что «прямой»

билирубин является комплексом билирубина с глюкуроновой кислотой. Это связывание осуществляется в клетках печени (включая ретикуло-эндотелий) и рассматривается по аналогии с процессами детоксикации, происходящими в клетках печени, когда комплексообразование с глюкуроновой кислотой делает вещество водорастворимым и тем самым пригодным к элиминации. Спорными или недостаточно выясненными остаются вопросы о некоторых деталях в структуре данного соединения: 1) место присоединения глюкуроновой кислоты: карбоксильные или гидроксильные группы; 2) является ли «прямой» билирубин моно- или диглюкуронидом. Имеются также факты, свидетельствующие о том, что взаимодействие билирубина с глюкуроновой кислотой происходит при участии фермента трансферазы (Нетоушек и Ирса).

Что касается билирубина, дающего непрямую диазореакцию, то он в настоящее время рассматривается как свободное, некомплексированное соединение, практически не растворяющееся в воде при pH сыворотки. В циркулирующей крови он связывается с альбумином сыворотки, с которым образует стабильный комплекс в виде билирубиновой кислоты.

Из печени билирубин вместе с желчью попадает в кишечник. Может ли он обратно всасываться в печень через v. portae — не доказано. Если это и происходит, то в очень незначительном количестве, ибо основная масса его восстанавливается под влиянием кишечной бактериальной флоры до уробилиногена. Последовательность восстановления такова, что раньше образуется уробилин, а продуктом дальнейшего восстановления является уробилиноген. В кишечнике, однако, может сразу присоединиться 4 атома водорода и получится раньше уробилиноген, но это реакция обратимая. В сущности когда говорят об уробилине, то по сути имеется в виду смесь обоих продуктов.

Уробилин (или, правильнее, мезоуробилин, так как происходит восстановление и винильных групп) может всасываться в значительном количестве из кишечника в кровь и частично через v. portae попадает снова в печень, а потом в кишечник. Часть его выводится с мочой. Суточное его выделение с мочой составляет 180 мг.

Механизм превращения конечных продуктов в настоящее время полностью изучен. Малоисследованной областью являются превращения, которым подвергается первый, наиболее ранний продукт распада гемоглобина — холеглобин. Неизвестно, что собой представляет холеглобин как химическое соединение, может ли отсутствовать стадия холеглобина при распаде гемоглобина и в какой мере процесс образования холеглобина подготавливается в эритроците.

Глава IX

УТИЛИЗАЦИЯ КИСЛОРОДА В ТКАНЯХ

Поскольку каждый орган имеет свои характерные морфологические и функциональные особенности, можно полагать, что это определяет особый характер утилизации им кислорода. Несомненный интерес представляет вопрос о том, являются ли окислительные процессы в тканях первичными или вторичными, иначе говоря, в какой мере каждый орган или каждая ткань являются автономными в потреблении кислорода, обусловленном специфической функцией данного органа. Многочисленными исследованиями доказано, что ткань извлекает кислород в меру своих потребностей, оставляя избыток его в крови. Доставка кислорода, превышающая потребность в нем тканей в норме, не превышает его потребления. Судить о потреблении тканями кислорода в физиологических условиях можно по величине дыхательного коэффициента. Однако для патофизиологического анализа знание этих величин крайне недостаточно. Для более точной характеристики кислородного бюджета органа необходим учет важнейших факторов, определяющих утилизацию кислорода: коэффициента диффузии, величины капиллярного орошения и мощности внутриклеточной окислительно-восстановительной системы.

КОЭФФИЦИЕНТ ДИФфуЗИИ

Снабжение клеток органа кислородом возможно путем диффузии молекулярного кислорода, проникающего из крови в тканевую жидкость. Первые представления

об этой диффузии были получены на основании исследований Круга. Он пользовался тонкими плоскими мышцами лягушки в качестве мембран. По одну сторону такой мембраны помещалась насыщенная кислородом кровь, по другую — восстановленная. Кислород, продиффундировавший через мышцу, определялся газоаналитическим путем. Количество кислорода, прошедшее через площадь 1 см^2 в 1 минуту при толщине мембраны 1 м и разности парциальных давлений кислорода в 1 атм., Круг назвал константой диффузии. В дальнейшем все исследования по утилизации кислорода изолированными тканями проводились на основе измерений скорости диффузии. Варбург, Мейергоф, Гилл учитывали ее скорость при градиенте 1 атм. на 1 см, а не на 1 м. Сложность определения константы диффузии при изучении даже *in vitro* заключается в необходимости учета толщины слоя дышащей ткани. Гилл показал, что скорость диффузии в разных слоях ткани различна. Наибольшая скорость диффузии будет в поверхностном слое, снижаясь по направлению в глубину. Парнасом было показано, что для данного размера мышц можно подобрать такое парциальное давление кислорода, при котором происходит оптимальная утилизация его органом.

Всякое повышение парциального давления кислорода сверх этой величины не сопровождается увеличением потребления, в то время как понижение его ведет к снижению утилизации кислорода.

В физиологических условиях утилизация кислорода мышцей находится в тесной зависимости от ее работы, которая ведет к усилению дыхания. Это положение, вероятно, является правильным для всех органов. Усиление потребления кислорода можно наблюдать нередко при работе и при раздражении. В дальнейшем оказалось, что любое повреждение структуры органа создает кратковременную фазу увеличения клеточного дыхания. Даже спирты и уретан, которые повреждают окислительно-восстановительную систему клетки, в начале своего действия усиливают дыхание.

Следующим важным фактором диффузии кислорода является объем жидкости, через который он диффундирует. Впервые Бателли и Штерн, а затем Сцент-Гиорги указали на необходимость учета эффекта разбавления

при изучении дыхания измельченной ткани. Интенсивность дыхания неповрежденных органов, по-видимому, не зависит от эффекта разбавления, однако в патологических условиях (отечные ткани) этот фактор с несомненностью может оказывать влияние на диффузию кислорода.

Таким образом, изучение изолированных тканей позволяет прийти к заключению, что нормальная утилизация кислорода тканями обусловлена коэффициентом диффузии, который в первую очередь зависит от парциального давления кислорода, целостности клеточной структуры ткани и от фактора разбавления. Ткани извлекают кислород из капиллярной крови при постоянном потреблении имеющегося кислорода. Так как утилизация кислорода клеткой пропорциональна скорости диффузии, то совершенно понятно, что в условиях усиленной работы и особенно при патологии коэффициент диффузии будет подвержен ряду изменений. В патологических условиях на скорость диффузии могут оказывать влияние нарушения проницаемости капиллярной мембраны и загрузка тканевой жидкости белковым субстратом, который сразу понизит скорость проникновения кислорода (Эппингер). В нормальных условиях незначительные нарушения быстро восстанавливаются при удалении накопившихся веществ лимфатической системой. В большинстве случаев при патологии имеет место одновременное замыкание лимфатической системы, что еще больше понижает скорость диффузии кислорода. Нельзя не отметить, что роль повышения проницаемости капилляров в патологии часто переоценивается. Даже при шоке и острой инфекции не было получено повышения проницаемости капилляров для белка (Стэд и Уэрен).

Скорость диффузии теснейшим образом связана не только с процессами утилизации в тканях, но и с оксигенацией и восстановлением гемоглобина. Как известно, скорость этих реакций очень велика, однако восстановление протекает во много раз медленнее, чем оксигенация, что само по себе является адаптационным механизмом, обеспечивающим нормальное снабжение органов кислородом. Длительность этих процессов в организме зависит главным образом от скорости диффузии, а так как время диффузии обратно пропорционально

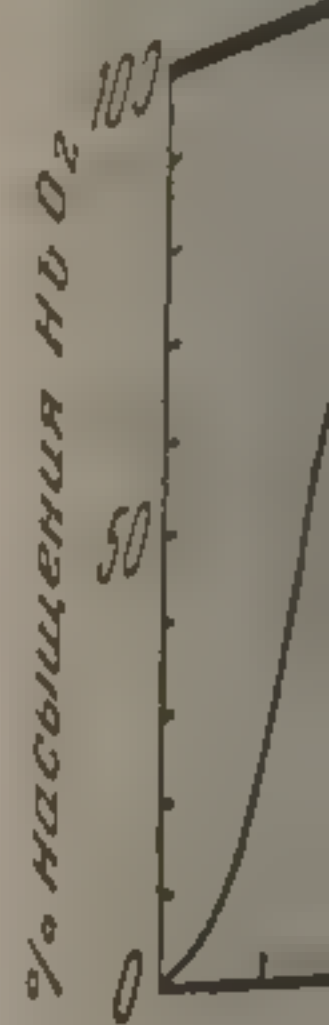


Рис. 13.

различию в интра- и экстракапиллярном давлении, то последнее становится важной величиной в определении скорости диффузии кислорода. Непосредственное измерение интра- и экстракапиллярного давления кислорода представляет большие трудности и некоторое приближенное представление о нем можно получить, отложив точку артерии и точку вены на кривой диссоциации.

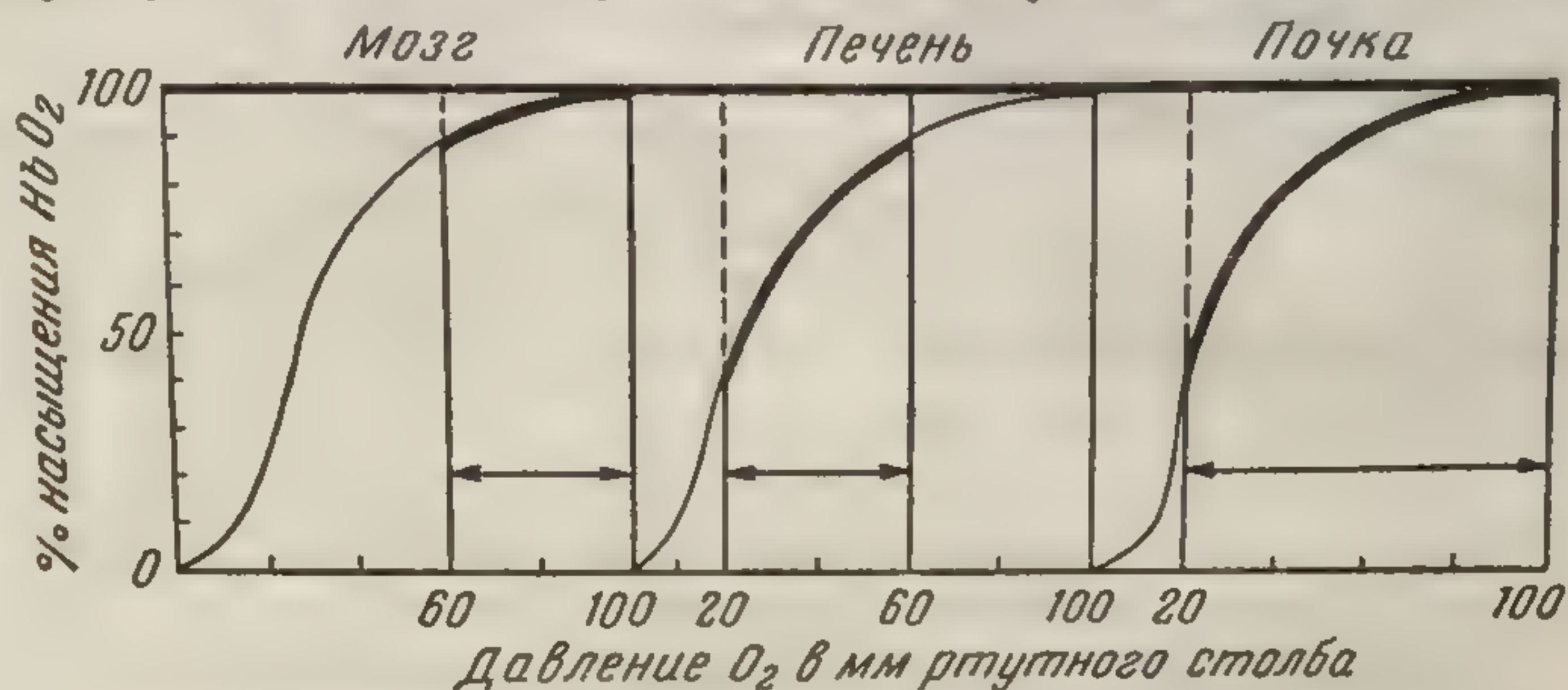


Рис. 13. Утилизация кислорода различными органами.

Тогда утилизация кислорода каждым органом характеризуется соответствующим отрезком кривой. Как показывает рис. 13, об утилизации мозгом кислорода можно судить по участку кривой между 100 и 60 мм ртутного столба, почки — между 100 и 20 мм, печени — между 60 и 20 мм. По нашим данным (см. рис. 13), полученным на здоровых собаках, утилизация кислорода для мозга, учитываемая по отрезку кривой диссоциации оксигемоглобина, соответствует разности парциальных давлений между 86 и 56 мм, для мышцы — между 86 и 52 мм. По данным Даля, Кендаля, Эмерсона, утилизация кислорода тканью почки может быть охарактеризована таким же отрезком кривой, который свойствен для мозга.

Имеются указания Клода Бернара на то, что кровь почечной вены в отличие от вен, отходящих от других органов, имеет более алый оттенок. Он установил, что это явление связано с активной деятельностью почек.

На основании изложенного можно сделать вывод, что скорость диффузии кислорода для мозга больше, чем для остальных органов. То же относится и к почке.

В печени утилизация тканью кислорода определяется по участку кривой диссоциации оксигемоглобина, соответствующему меньшим значениям парциального давления кислорода. Для мозга допустимо предположение, что специфическая функция его обеспечивается утилизацией кислорода при более высоком парциальном давлении.

Если жизнь в клетках организма может продолжаться при необычно низком парциальном давлении кислорода, по крайней мере в течение нескольких часов, то в клетках мозга нервная функция, теснейшим образом связанная с сохранением постоянного и адекватного давления кислорода, чрезвычайно быстро угасает. По наблюдениям Баркрофта, жизнь тканей мозга, отграбиченных от циркуляции крови, продолжалась в течение 36 часов, но нервная функция их прекратилась через несколько секунд.

Следовательно, нервная ткань исключительно чувствительна к внезапному падению парциального давления кислорода.

Ряд исследований Л. А. Орбели и сотрудников, а также И. Р. Петрова показали, что наиболее чувствительными к аноксии из всех клеток мозга являются клетки мозжечка и большого мозга. Особенной чувствительностью отличаются малые клетки, которые погибают при 3—8-минутной анемии. Клетки Пуркинье переносят 13-минутную анемию. Клетки продолговатого мозга еще менее чувствительны. Только при анемии длительностью 20—30 минут наступают уже необратимые изменения. Клетки спинного мозга мало чувствительны к аноксии; отмечалось восстановление их функции даже после 45-минутной анемии. Ганглии симпатической системы могут переносить анемию в течение часа и по возобновлении снабжения кислородом продолжают функционировать. Нервные клетки кишечных сплетений могут переносить анемию без потери функции в течение 3 часов. Таким образом, хотя нервная система является наиболее чувствительным к аноксии органом, однако различные ее отделы по-разному реагируют на недостаточное снабжение кислородом. Многие из этих элементов по своей реакции резко отличаются от других тканей организма. Когда говорят о высокой чувствительности к аноксии нервной системы.

под этим надо разумеать наиболее чувствительные клетки головного мозга.

В то же время следует указать, что нервная функция удивительно способна «акклиматизироваться», приспособляться к понижению парциального давления кислорода, если оно происходит медленно. Однако в настоящее время трудно сказать, каков предел этого снижения. Во всяком случае исключительная чувствительность нервной функции к падению парциального давления кислорода вызывает сложный клинический симптомокомплекс, известный под названием церебральной гипоксии.

Таким образом, в условиях патологии для учета степени утилизации кислорода в организме исключительно важная роль принадлежит скорости диффузии, величине разности значений парциального давления кислорода в артерии и вене и ее проекции на соответствующем участке кривой диссоциации оксигемоглобина.

КАПИЛЛЯРНОЕ ОРОШЕНИЕ

Для удовлетворения большой потребности органов и тканей в кислороде организм располагает рядом приспособлений.

1. Возможно увеличение общего кровотока при сохранении высокого внутрикапиллярного давления кислорода. Этот путь очень эффективен, но нерентабелен, так как увеличение кровотока связано с усиленной работой сердца.

2. Увеличение доставки кислорода может достигаться усиленным извлечением его тканями. Это может быть осуществлено следующим образом: либо увеличением различия между интра- и экстракапиллярным давлением кислорода (парциальное давление крови и ткани) при сохранении высокого внутрикапиллярного давления кислорода, либо отклонением кривой диссоциации оксигемоглобина вправо при сохранении нормального внутрикапиллярного давления без перемещения на кривой точек артерии и вены, что является более эффективным способом доставки тканями кислорода.

3. Наконец, имеется возможность увеличения артерио-венозного различия в содержании кислорода при снижении внутрикапиллярного давления, что является

крайне неэффективным в смысле адекватного потребления тканями кислорода.

В условиях патологии все эти механизмы используются одновременно, но размер их участия и значимость неодинаковы.

В физиологических условиях при напряженной мышечной деятельности увеличение утилизации кислорода, отмечаемое на соответствующем участке кривой по разности парциальных давлений в артерии и вене, может наступить не только в силу указанных выше условий, но также благодаря изменению характера кровотока, т. е. при открывании большого количества капилляров и уменьшении размера цилиндра ткани, снабжаемого каждым капилляром. Система капиллярного орошения при физиологических условиях, мышечном напряжении или при условиях, граничащих с патологическими, может увеличиться в несколько раз при сохранении внутрикапиллярного давления.

Однако в условиях патологии все изменения, происходящие в системе капиллярного орошения, вероятно, связаны с понижением парциального давления кислорода.

Было доказано, что активный ток периферического кровообращения находится в непосредственной связи с обменом органа. По Эбеке, локальная вазомоторная реакция в капиллярах органа при самых различных формах раздражения (термическое, химическое, электрическое и др.) показывает полную самостоятельность капилляров и их независимость от состояния кровотока в артериальной системе. Эбеке считает, что между энергетической деятельностью органов и моторикой капилляров в смысле их опорожнения и наполнения имеется тесная функциональная связь. Это утверждение не лишено оснований. Однако следует принять во внимание, что, начиная с «зоны заглушения» первичной пульсовой волны в артериолах, капилляры объединены с артериолами в единую функционирующую систему терминального кровообращения. Поэтому самостоятельность капилляров носит весьма ограниченный характер. Тем не менее в условиях физиологии или даже на грани с патологией эта самостоятельность системы капиллярного орошения может корригировать дефекты кровообращения. Эта «автономность» может быть также чрезвычайно выгод-

на при резком снижении давления в артериолах, когда имеет место беспульсовое прохождение тока крови по капиллярам. Однако в условиях патологии местный активный механизм регуляции кровотока может оказаться недостаточным, что приводит к снижению интракапиллярного давления кислорода в терминальном круге кровообращения. При попытке точного учета снабжения кислородом органов, при клинико-физиологическом анализе часто используется ряд так называемых гемодинамических факторов, например скорость кровотока, количество циркулирующей крови, минутный объем сердца, кровяное давление и т. д. Так как кровяное давление является фактором сложного порядка, зависящим от ряда условий, то установить точную взаимозависимость его с остальными гемодинамическими факторами трудно. Так, например, при уменьшении поперечного сечения прекапилляров повышается кровяное давление. Можно было бы ожидать при этом увеличения объема циркулирующей крови, однако чаще всего это сопровождается уменьшением объема крови (Эппингер). Столь же разноречивы данные, полученные в экспериментах при раздражении чревного нерва, или инфузии дефибринированной крови и пр. Между кровяным давлением и скоростью кровотока также не существует закономерных соотношений. Так, при медленном токе крови, как и его ускорении, артериальное давление может оставаться без изменения. При предъявлении к организму больших требований открываются дериваторные капилляры, скорость кровотока увеличивается. Однако судить о доставке кислорода при этом трудно, так как кровь в этих условиях обходит капиллярную область и из артериальной системы непосредственно вливается в венозную.

При декомпенсации сердца Эппингер наблюдал увеличение минутного объема крови, Г. Ф. Ланг — уменьшение, Н. Д. Стражеско — его увеличение. Антони и Кох обнаружили большие колебания минутного объема у здоровых людей на протяжении дня. Что касается скорости кровотока, то, по Г. Ф. Лангу, «величина скорости кровообращения — очень интересная для клиники величина, но и в различных случаях, как нормальных, так и патологических, весьма непостоянная». В связи с тем, что скорость кровотока в разных органах различна,

некоторые исследователи предлагают исчислять среднюю скорость из отношения количества циркулирующей крови к минутному объему; другие рекомендуют определять центральную и периферическую скорость. Так как методы определения этих величин весьма неточны, кроме того, скорость кровотока, минутный объем, количество циркулирующей крови зависят от ряда мало поддающихся учету факторов обменного и нервного порядка, то, разумеется, использование их для суждения о состоянии кислородного бюджета имеет весьма ограниченную ценность. Недопустимо такие реальные величины, как артерио-венозное различие в содержании кислорода, емкость и пр., «корректировать» расчетами на скорость кровотока, минутный объем и пр., ибо допускаемая при этом ошибка во много раз превосходит стремление к большой «точности» расчета кислородного бюджета организма.

ОКИСЛИТЕЛЬНО-ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫЕ СИСТЕМЫ КЛЕТКИ

Для патофизиологического анализа чрезвычайно важно, что быстрота процессов поглощения кислорода и выделения углекислоты в основном зависит от внутриклеточных систем, осуществляющих процесс окисления. Удивительным свойством живой клетки является ее способность окислять вещества, исключительно устойчивые к молекулярному кислороду. Это свойство связано со спецификой окислительных реакций в клетках живого организма. Последние зависят от наличия внутри клеток системы различных ферментов. Нет возможности в настоящее время дать полную характеристику окислительной системы клеток организма ввиду ее сложности и недостаточно полного ее изучения. Но известен основной путь биологического окисления, при котором имеет место окисление промежуточных продуктов распада в клетке. Процесс в конечном результате сводится к окислению водорода органического вещества до воды. По-видимому, основным в процессе внутриклеточного окисления является активирование молекулы субстрата или метаболита при помощи дегидрогеназ. Процесс активирования заключается, вероятно, в соединении фермента с субстратом, при котором молекула субстрата изменяет свою структуру,

некоторые ее водородные атомы становятся лабильными и легко могут переместиться. В этом смысле молекула субстрата может быть рассматриваема как донатор водорода, благодаря чему она и окисляется. Вещество, которое при этом восстанавливается, является акцептором водорода. В качестве акцепторов водорода могут функционировать: молекулярный кислород, соединения цитохрома, глутатион, желтый фермент Варбурга и Христиана и другие натуральные пигменты, способные к окислению и восстановлению: метиленовая синь, перекись водорода. Акцепторы водорода в свою очередь могут окисляться непосредственно молекулярным кислородом при помощи оксидазы или другой активной молекулы.

В тканях первоначальный распад исходных соединений может происходить и без участия кислорода (анаэробный обмен). Так, например, превращение углеводов (гликолиз) до стадии молочной кислоты протекает анаэробным путем. Однако окончательное окисление промежуточных продуктов обмена до CO_2 и H_2O требует участия кислорода. Эти процессы аэробного окисления получили общее название тканевого дыхания. Следует отметить, что именно в аэробной стадии тканевого дыхания и освобождается главная часть энергии, накапливающаяся в форме макроэргических фосфорных связей и используемая в дальнейшем для мышечной деятельности и синтетических процессов. Процессы тканевого дыхания для всех окисляемых продуктов идут в основном одинаково. В нормальных клетках тканевое дыхание на 80—95% протекает по так называемому главному пути окисления с участием ферментов цитохромной системы. Лишь в незначительной степени дыхание может идти через аутооксидабельные флавиновые ферменты, минуя цитохромную систему.

Роль побочных путей окисления может сильно возрасти при некоторых патологических состояниях, когда блокированы цитохромные ферменты.

Ниже приведена общая схема главного пути окисления (рис. 14).

Здесь окисляемый субстрат обозначен в общем виде АН_2 . На специфической дегидразе субстрат теряет 2 атома водорода (по Михаэлису, этот процесс проис-

ходит ступенчато, т. е. сперва теряется один, а затем другой атом водорода). Атомы водорода переходят на кодегидразу I или II (ди- или трифосфопиридиннуклеотид). В дальнейшем кодегидраза переносится на специфический белок флавинового фермента — диафоразы и водород переходит на простетическую флавиновую группу диафоразы. Кодегидраза при этом возвращается в исходное окисленное состояние. Далее водород передается на второй флавиновый фермент — цитохромредуктазу, в состав которой входит железо.

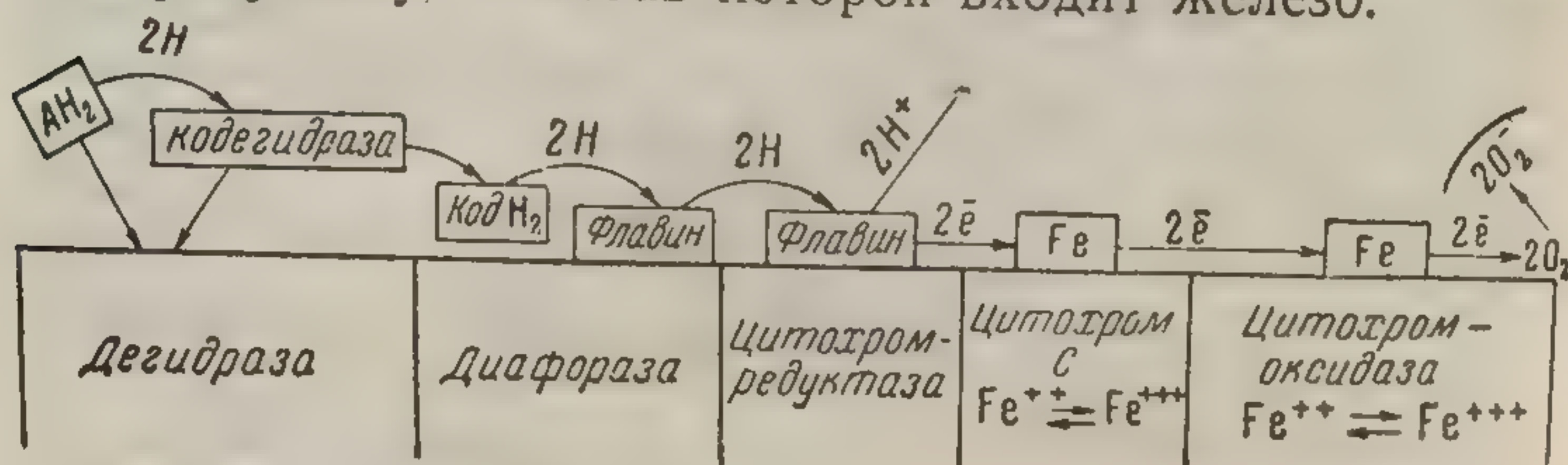


Рис. 14. Схема главного пути тканевого дыхания.

На этом заканчивается транспорт водорода. От цитохромредуктазы водород уходит в среду в виде иона H^+ , а электрон переходит на окисленную форму цитохрома С. Цитохром С, как и другие цитохромные ферменты, представляет собой комплекс железо-порфирина со специфическим белком. Окисление и восстановление цитохрома С является по существу чисто электронным процессом. Восстановление окисленной формы цитохрома С мы будем формально обозначать переходом железа простетической группы из окисной формы Fe^{+++} в закисную форму Fe^{++} . От цитохрома С электрон переходит на железо цитохромоксидазы, где также осуществляет восстановление ее окисленной формы. Возможно, что между цитохромом С и цитохромоксидазой в главной цепи окисления стоит один или несколько других цитохромных ферментов.

Восстановленная форма цитохромоксидазы аутооксидабельна и окисляется непосредственно молекулярным кислородом, поступающим из крови; при этом образуется молекулярный ион O_2^- . Активированный таким образом кислород соединяется с избыточными ионами водорода среды, образуя в конечном счете воду.

Главный путь окисления некоторых субстратов может несколько отличаться от описанного выше. Так, например, дегидрирование янтарной кислоты происходит без участия кодегидразы. Некоторые авторы полагают, что в процессе дегидрирования янтарной кислоты принимает участие цитохром. В химическом отношении кодегидразы и простетические группы флавиновых ферментов тесно связаны с некоторыми витаминами (никотиновая кислота, витамин B₂).

Нарушение главного пути окисления может происходить как в результате подавления дегидраз, так и цитохромных ферментов. Наркотики, адсорбируясь на белковых поверхностях, нарушают действие дегидраз, цианистые соединения блокируют железо в окисленной форме цитохромоксидазы. Окись углерода прочно соединяется с железом в восстановленной форме цитохромоксидазы. Это имеет непосредственное отношение к проблеме гистотоксических состояний, о которых будет речь ниже.

Изучение схемы механизма окислительно-восстановительных процессов в клетке важно для понимания характера потребления кислорода данным организмом. Для патофизиологического анализа представляет интерес в первую очередь выяснение вопроса, какая часть пути повреждена — область дегидраз или оксидаз. Важно, что при блокировании основного пути переноса водорода окисление может осуществляться через флавиновые соединения. Возможно также, что ряд фармакологических агентов — хинин, сера, соли азотной кислоты — открывают эти запасные пути окисления и могут давать организму возможность переносить кислородное голодание в течение нескольких часов. Следует учитывать, что по ходу патологического процесса многие продукты обмена могут стать токсическими веществами, так как они могут блокировать тот или иной отдел окислительно-восстановительного механизма клетки. Наконец, следует отметить, что не исключена возможность устранения блокады того или иного звена окислительно-восстановительной системы клетки при введении детоксицирующих энзимов.

При рассмотрении всего комплекса вопросов, касающихся потребности в кислороде и использования его в организме, необходимо указать, что понятие кисло-

родного бюджета организма включает большое количество переменных величин, претерпевающих быстрые и многообразные изменения в условиях патологии. Среди этих факторов следует отметить количество гемоглобина, его способность связывать и отдавать кислород. Особо важная роль принадлежит парциальному давлению O_2 и CO_2 в крови и тканях. Наличие возможных сдвигов кислотно-щелочных соотношений, особенно в условиях патологии, может оказывать многообразное влияние на парциальное давление кислорода. Что касается количества и объема циркулирующей крови, скорости кровотока и ряда других вспомогательных механизмов, обеспечивающих циркуляцию гемоглобина, то, несмотря на их существенное значение, они не являются факторами, определяющими кислородный бюджет организма. Исключительную по своей значимости роль играют окислительно-восстановительные процессы в органах и тканях организма. В условиях патологии они могут быть отнесены к ряду ведущих факторов кислородного бюджета организма. Нельзя не пожалеть о том, что исследования в этой области в силу понятных трудностей самой методики работы не были широко поставлены с тем, чтобы можно было использовать их для трактовки механизма нарушения кислородного бюджета организма при патологических процессах.

При всем многообразии факторов, участвующих в обеспечении организма кислородом, не все они могут расцениваться как достоверные, ибо методы их определения не всегда точны.

Однако несомненно, что основные нарушения в бюджете кислорода в норме и при патологии тотчас же отражаются на парциальном давлении кислорода. Как известно, объем газа, находящегося в каждый данный момент в тканях, прямо пропорционален его парциальному давлению. Диффузия кислорода осуществляется за счет разности парциальных давлений в крови и тканях. Наконец, нельзя не признать, что активность кислорода в тканях также в значительной степени определяется его парциальным давлением. При любом патологическом состоянии всегда можно ожидать нарушений в отдельных звеньях сложной цепи процессов, обеспечивающих нормальное парциальное давление

...состояние...
...механизм...
...факторы...
...клинической...
...таких...
...масс...
...Даже...
...состоя...
...этим...
...кислор...
...Практикуемые...
...содержани...
...определе...
...кислор...
...оценку...
...ведущего э...
...Без карт...
...нанесени...
...определяю...
...которых со...
...судить о...
...Какой бы ме...
...кислородн...
...и р...
...и ада...
...диссо...
...о тип...
...буду...
...поним...
...необ...
...приспос...
...ткан...
...в ре...
...патологического...
...диссоциации...
...одно...
...механизма окис...
...тканях.

кислорода. Стало быть, в каждом патологическом процессе можно наблюдать элементы кислородного голодания. Однако для трактовки картины кислородного голодания в целом необходимо иметь достаточное количество фактов и найти систему их оценки. Обычно в клинической практике наиболее доступным является изучение таких адаптационных механизмов, как минутный объем, масса циркулирующей крови, скорость кровотока. Даже если бы они с достаточной точностью отражали состояние этих механизмов, то вряд ли допустимо по этим показателям судить об основных нарушениях в кислородном бюджете организма.

Практикуемые часто в клинической практике определения содержания газов крови, ее емкости и, в лучшем случае, определение артерио-венозного различия в содержании кислорода также не позволяют давать правильную оценку, ибо в этих определениях отсутствует учет ведущего элемента — парциального давления кислорода. Без картины кривой диссоциации оксигемоглобина с нанесенными на ней точками артерии и вены, точно определяющими области парциальных давлений, при которых совершается разгрузка оксигемоглобина, трудно судить о типе кислородного голодания.

Какой бы метод ни избрать, оценивая характеристику кислородного голодания организма при всем богатстве и разнообразии изученных компонентов (включая и адаптационные механизмы), без знания характера диссоциации оксигемоглобина наши представления о типе нарушения кислородного бюджета организма будут далеко не полными. Чтобы приблизиться к пониманию и оценке состояния кислородного голодания, необходимо прежде всего изучить удивительные приспособления функций гемоглобина в крови, органах и тканях для удовлетворения жизненных потребностей в решающие моменты на различных стадиях патологического состояния. Для экспериментальной же патофизиологии гипоксических состояний изучение кривой диссоциации оксигемоглобина должно сочетаться с одновременным сопоставлением данных по изучению механизма окисления и восстановления в органах и тканях.

ЧАСТЬ ВТОРАЯ

КИСЛОРОДНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ В ОРГАНИЗМЕ (ГИПОКСИЯ)

Глава I

КЛИНИКО-ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГИПОКСИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ

Патологическое состояние, наступающее в организме при неадекватном снабжении тканей и органов кислородом или при нарушении утилизации в них кислорода, получило в литературе название аноксии или гипоксии. Этот термин включает весь обширный комплекс процессов в организме, обусловленных кислородной недостаточностью как ведущим патогенетическим фактором.

В буквальном смысле слова аноксия означает отсутствие кислорода. Естественно, что подобное состояние в организме не может иметь места. В связи с этим в литературе последнего времени для обозначения состояния кислородной недостаточности организма все чаще применяется термин «гипоксия».

Следует также отметить, что ряд авторов в своих работах необоснованно употребляет термин «гипоксемия» в качестве синонима состояния кислородной недостаточности. Это не совсем точно, так как гипоксемия означает лишь снижение содержания кислорода в крови, что наблюдается не при всех формах кислородной недостаточности. Более правильным является пользование этим термином только для обозначения одного из признаков кислородной недостаточности — снижения содержания кислорода в артериальной или венозной крови.

ТИПЫ ГИПОКСИИ

Многообразие клинических проявлений гипоксии и необычайное разнообразие этиологии настоятельно требовали уточнения различных ее форм по этиологическому и патогенетическому признакам. В свое время Баркрофт, обсуждая различные типы кислородного голодания, сравнивал снабжение организма кислородом со снабжением молоком обитателей дома. Голодание при этом может возникнуть при доставке сильно разбавленного молока или при недостаточной его доставке из-за отсутствия поставщиков, при замедленной его доставке, наконец, при высококачественном материале и своевременной доставке, но недостаточной утилизации по причине тяжелого состояния самих обитателей дома. Пользуясь этой образной аналогией, Баркрофт предложил различать следующие типы кислородной недостаточности: аноксический, который может наступить в результате недостаточной оксигенации крови в легких; анемический — при низкой кислородной емкости гемоглобина крови; застойный — при извращении циркуляции крови. Ван Слайк к этой классификации добавил четвертый — гистотоксический тип аноксии, обусловленный повреждением окислительных механизмов в тканях.

На несколько ином принципе построена классификация типов гипоксии Гендерсона. Рассуждения Гендерсона касаются только токсических гипоксий, т. е. таких, которые вызваны воздействием определенных ядов. При этом в зависимости от характера яда и его физико-химических особенностей могут наступить различные типы кислородного голодания:

1. Асфиксия удушающего типа вызывается:
 - а) инертными газами, не оказывающими влияния на кровь (метан, водород, азот);
 - б) химическими удушающими газами, нарушающими транспорт кислорода (окись углерода и т. п.);
 - в) химическими удушающими веществами, препятствующими клеточному дыханию (цианиды и т. п.).
2. Асфиксия в результате поражения дыхательных путей вызывается:
 - а) аммиаком, соляной кислотой, серной кислотой и другими агентами, вызывающими острые воспалительные явления;

б) окисью азота, фосгеном, дифосгеном и другими веществами, вызывающими отек легких.

3. Асфиксия в результате отравления летучими наркотиками вызывается:

а) веществами, всасывающимися в кровь из легких (алкоголь и углеводороды);

б) органическими нитросоединениями.

4. Асфиксия при воздействии неорганических металлоорганических газов и паров, проявляющих свое ядовитое действие после резорбции.

А. И. Черкес, исходя из первичного действия яда на тот или другой отдел дыхательной системы организма, делит кислородную недостаточность на следующие группы:

1. Аноксии центрогенные, возникающие вследствие действия яда на дыхательный центр (группа опия, наркотики).

2. Аноксии легочные, возникающие вследствие выключения ядами дыхательной функции легких (раздражающие и прижигающие газы и пары).

3. Аноксии кровяные, возникающие вследствие извращения способности гемоглобина к переносу кислорода: при уменьшении количества гемоглобина, дыхательной поверхности крови (гемолитические яды), а также в результате инактивации гемоглобина (СО-гемоглобин, метгемоглобин).

4. Аноксии тканевые, возникающие вследствие паралича дыхательной функции клеток организма (цианиды, сероводород, алкоголь).

Мейер считал, что несостоятельность тканей в получении кислорода может быть обусловлена: нарушениями артериализации, периферическими нарушениями кровообращения и изменениями в диффузии газов на периферии. Соответственно он различает следующие типы гипоксий: артериальные, капиллярные и диффузионные.

Глебович и Другов предлагают следующую классификацию типов кислородной недостаточности: 1) легочно-артериальная аноксия, возникающая вследствие нарушения газообмена в легких; 2) гемическая, обусловленная нарушением дыхательных свойств крови (СО-гемоглобин, метгемоглобин);

3) циркуляторная, развивающаяся в результате нарушения циркуляторного аппарата (шок, коллапс, расстройство сердечно-сосудистой системы, замедление циркуляции крови); 4) тканевая, возникающая вследствие нарушения клеточного газообмена (цианиды и др.).

Конференция по проблеме кислородной недостаточности организма, состоявшаяся в Киеве 9—12 октября 1948 г., рекомендовала в своей резолюции обозначать состояние кислородной недостаточности организма термином гипоксия, предложив следующую классификацию различных форм ее:

1. Гипоксическая гипоксия: а) от понижения парциального давления кислорода во вдыхаемом воздухе; б) в результате затруднения проникновения кислорода в кровь через дыхательные пути; в) вследствие расстройства дыхания.

2. Гемическая гипоксия: а) анемический тип; б) гипоксия при инактивации гемоглобина.

3. Циркуляторная гипоксия: а) застойная; б) ишемическая форма.

4. Тканевая гипоксия.

Всякая классификация, конечно, условна, однако в патофизиологии гипоксических состояний удобнее пользоваться классификацией, в основу которой положен патогенетический принцип. Классификация Баркрофта — ван Слайка основана на едином принципе дефектности гемоглобина. Так, аноксический тип выявляется при недостаточной оксигенации гемоглобина, анемический — при недостатке или инактивации гемоглобина (окись углерода, метгемоглобин), застойный тип — при нарушении циркуляции гемоглобина, гистотоксический — при повреждении «тканевых гемоглобинов». С этой точки зрения приведенная классификация по стройности системы и единству принципа, положенного в ее основу, является наиболее приемлемой для патофизиологического анализа возможных типов гипоксий. Этой классификации мы в основном и будем придерживаться при дальнейшем изложении материала, заменив термин «аноксия» термином «гипоксия». Конечно, это подразделение на типы с недостаточной точностью характеризует характер гипоксии при различных патологических состояниях. На

практике эти типы кислородного голодания редко встречаются в чистом виде. Чаще наблюдаются осложненные формы кислородной недостаточности организма, когда различные типы сочетаются друг с другом.

Каждая из перечисленных форм кислородной недостаточности организма может быть острой и хронической.

Следует особо выделить местную кислородную недостаточность, развивающуюся в тканях и органах при нарушении в них циркуляции крови или обменных процессов вследствие воспалительных либо дегенеративных процессов. К этой форме можно отнести кислородную недостаточность в тканях и органах, сопровождающую различные формы нервнотрофических тканевых расстройств.

СИМПТОМАТОЛОГИЯ КИСЛОРОДНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ, ИЗМЕНЕНИЯ В ОРГАНАХ И ТКАНЯХ ПРИ НЕЙ

Развитие кислородной недостаточности в организме сопровождается возникновением очень сложного симптомокомплекса. Сложность его объясняется тем, что он складывается не только из нарушений в функциях и структуре ряда систем и органов, вызванных гипоксией, но и из проявлений физиологической меры защиты против последней, а также из нарушений, обусловленных первичным патологическим процессом, интоксикацией недоокисленными продуктами и т. д. В этом симптомокомплексе не всегда можно строго отграничить изменения, вызванные самой гипоксией.

Компенсаторные изменения при гипоксии

Снижение содержания кислорода в артериальной крови при гипоксии вызывает к действию нервно-рефлекторным путем прежде всего ряд компенсаторных механизмов, направленных на устранение кислородной недостаточности:

1. Усиление легочной вентиляции путем учащения и углубления дыхания.

2. Учащение сердечной деятельности и увеличение вследствие этого минутного объема крови, увеличение скорости кровотока.

3. Увеличение массы циркулирующей крови за счет рефлекторного сокращения селезенки, изменения кровообращения в печени, уменьшения емкости крупных сосудов органов брюшной полости и поступления при этом в кровоток депонированной крови. Благодаря этому происходит увеличение в циркулирующей крови количества эритроцитов и гемоглобина.

4. Ускорение диссоциации оксигемоглобина. При этом для отщепления кислорода от гемоглобина не требуется большой разности парциальных давлений кислорода в момент прохождения крови по капиллярам тканей. Вследствие этого кислород отдается кровью тканям под большим парциальным давлением.

5. Увеличение в крови количества эритроцитов и гемоглобина благодаря повышенному образованию их при гипоксии в костном мозгу.

6. Усиление интенсивности окислительно-восстановительных ферментных процессов в тканях, ведущее к лучшему использованию кислорода.

Особенностью большинства перечисленных компенсаторных приспособлений является относительно небольшая их мощность. Главное значение среди них имеют: усиление функции внешнего дыхания и изменение кровообращения, возникающее очень быстро, но также быстро и истощающееся. Они могут сохранить жизнедеятельность здорового организма только при кратковременном и нерезко выраженном остром недостатке кислорода.

С другой стороны, при хронической гипоксии частый ввод этих механизмов в действие ведет к перенапряжению их и развитию сердечно-легочной недостаточности.

Патологические изменения при гипоксии

Наступившее в организме кислородное голодание обуславливает выявление патологических симптомов со стороны ряда систем организма. К ним относятся: 1) мозговые симптомы — головная боль, усталость, повышенная утомляемость, бессонница, нарушение остроты зрения и слуха, состояние общей депрессии, в тяжелых случаях — отсутствие правильной ориентировки; 2) сердечные симптомы — боли в груди, синусовая

аритмия; 3) циркуляторные симптомы — нарушение сердечного ритма, похолодание конечностей, цианоз; 4) дыхательные симптомы — одышка, поверхностное дыхание (со стоном); 5) желудочно-кишечные симптомы — анорексия, тошнота, рвота.

Конечно, симптоматология и особенно комбинация симптомов будут различны в зависимости от основного типа гипоксии и главным образом от скорости ее развития. Так, при молниеносной форме гипоксии бессознательное состояние наступает с быстротой, предупреждающей проявление любой симптоматики. При острой гипоксии выдающимся симптомом является помрачение сознания, одышка, иногда цианоз, сердцебиение, мышечная слабость, нарушение координации. Основная симптоматология при острой гипоксии определяется функциональными нарушениями со стороны нервной системы.

При удлинении периода острой гипоксии наблюдается и ряд других явлений. Так, при быстром развитии гипоксии, когда острое кислородное голодание выявляется в течение нескольких минут, обнаруживаются церебральные симптомы. При этом вдыхание кислорода приводит к немедленному восстановлению нормальной жизнедеятельности. Если острая гипоксия длится дольше и кома не наступает, начинают выявляться сердечные расстройства. При подострой гипоксии, развивающейся в течение нескольких часов, у одних возникают сердечные симптомы, у других — мозговые без признаков сердечной слабости. У больных с ранним выявлением сердечных симптомов отмечаются упорные головные боли. При подострой гипоксии может наблюдаться период возбуждения, сменяемый депрессией. При хронической гипоксии выдающимся симптомом является утомление умственное и физическое. Так, на больших высотах «альпинист дважды подумает, прежде чем переменить положение в постели» (ван Лир). Даже у приспособившихся людей постоянное углубление дыхания снижает работоспособность. Физическая работа выполняется с трудом. Восстановление происходит медленно. Таким образом, приведенная симптоматология по мере нарастания и включения новых ее вариантов позволяет судить о степени и интенсивности наблюдаемой формы гипоксии.

Цианоз

В клинической симптоматологии гипоксии цианозу принадлежит роль одного из важных признаков, указывающих на наличие в организме кислородной недостаточности.

Термин «цианоз» происходит от греческого слова *суанос* — синий. В клинической практике цианозом обозначают синюшный цвет кожных покровов и видимых слизистых оболочек. Возникновение цианоза зависит от увеличения количества восстановленного гемоглобина, имеющего темный цвет, в крови капилляров кожи. Иногда цианоз возникает и при наличии в крови дериватов гемоглобина (сульф-метгемоглобина), также имеющих темный цвет.

Известно, что так называемый теплый тон окраски кожных покровов зависит от цвета протекающей в капиллярах кожи крови. Последний же обуславливается соотношением в крови количеств оксигемоглобина и восстановленного гемоглобина. Чем выше концентрация восстановленного гемоглобина в крови кожных капилляров, тем темнее цвет крови и кожи.

Артерии и большинство вен расположены очень глубоко и цвет их крови не оказывает влияния на цвет кожи. Очертания вен, расположенных непосредственно под кожей, не участвуют в создании цианотической окраски кожи. Увеличение содержания CO_2 в крови не усиливает цианотического окрашивания кожных покровов.

В связи с тем что источником цианотической окраски является увеличение количества восстановленного гемоглобина, концентрация его может быть выражена в единицах кислородного недонасыщения. А так как недонасыщение выявляется при прохождении через различные сечения капилляров, то Лундсгард выразил среднее капиллярное недонасыщение как $\frac{A+B}{2}$, где

A —недонасыщение в крови артерии, B —в вене, т. е. как среднюю величину между артериальным и венозным недонасыщением. У здорового человека содержание кислорода в артерии составит 19 об.%, в вене — 14 об.% при общей кислородной емкости крови в 20 об.%. Следовательно, недонасыщение артериальной крови кислоро-

дом составит 1%, венозной — 6%, а среднее капиллярное недонасыщение составит $\frac{1+6}{2} = 3,5\%$. Конечно, при этих условиях цианоз не имеет места.

Лундсгард установил, что цианоз появляется, когда величина капиллярного недонасыщения приближается к 6—7%, что составляет 5 г восстановленного гемоглобина на 100 мл крови. Эту цифру он назвал пороговой величиной для появления цианоза. Среднюю капиллярную величину недонасыщения можно представить при условии, если считать, что из каждого капилляра на определенную единицу его длины теряется определенное количество O_2 . В таком случае это графически можно изобразить наклонной линией. Гендерсон в дальнейшем показал, что расчеты Лундсгарда близки к действительности. Конечно, на степень цианоза оказывает влияние ряд факторов: плотность поверхностного слоя кожи, цвет кожи, загар, желтушная окраска, аргирия, колебания в длине и ширине капилляров и пр. Хотя эти факторы и влияют на цвет и даже могут изменять оттенок окраски, но причина цианоза лежит в содержании восстановленного гемоглобина выше пороговой величины в крови кожных капилляров (рис. 15). Появление цианоза можно также ожидать при концентрации восстановленного гемоглобина выше 6—7%. Эта степень недонасыщения капиллярной крови может наступить либо при большой десатурации крови в капиллярах (застойный тип), либо при увеличении артериального недонасыщения (гипоксический тип). Первая форма, упомянутая нами, характеризующаяся необычной потерей кислорода, может наступить либо в результате усиления окислительно-восстановительных процессов, либо при замедленной циркуляции крови.

Рис. 15 ясно показывает, что цианоз обусловлен увеличением количества восстановленного гемоглобина в венозном отрезке капиллярного русла.

Вторая форма цианоза вызвана резкой степенью недонасыщения в артериальном и венозном отрезке капиллярного русла. Проходя через ткань, такая кровь отдает почти такое же количество O_2 , как в норме, но так как дезоксигенация началась в артериальной крови до прохождения ее через ткани, то именно этим и обусловлена интенсивность цианоза.

При тяжелой форме анемии большая часть гемоглобина в крови может находиться в редуцированном состоянии. Но так как концентрация этого пигмента остается ниже пороговой, то цианоз не наступает. В противовес этому при полицитемии процент недонасыще-

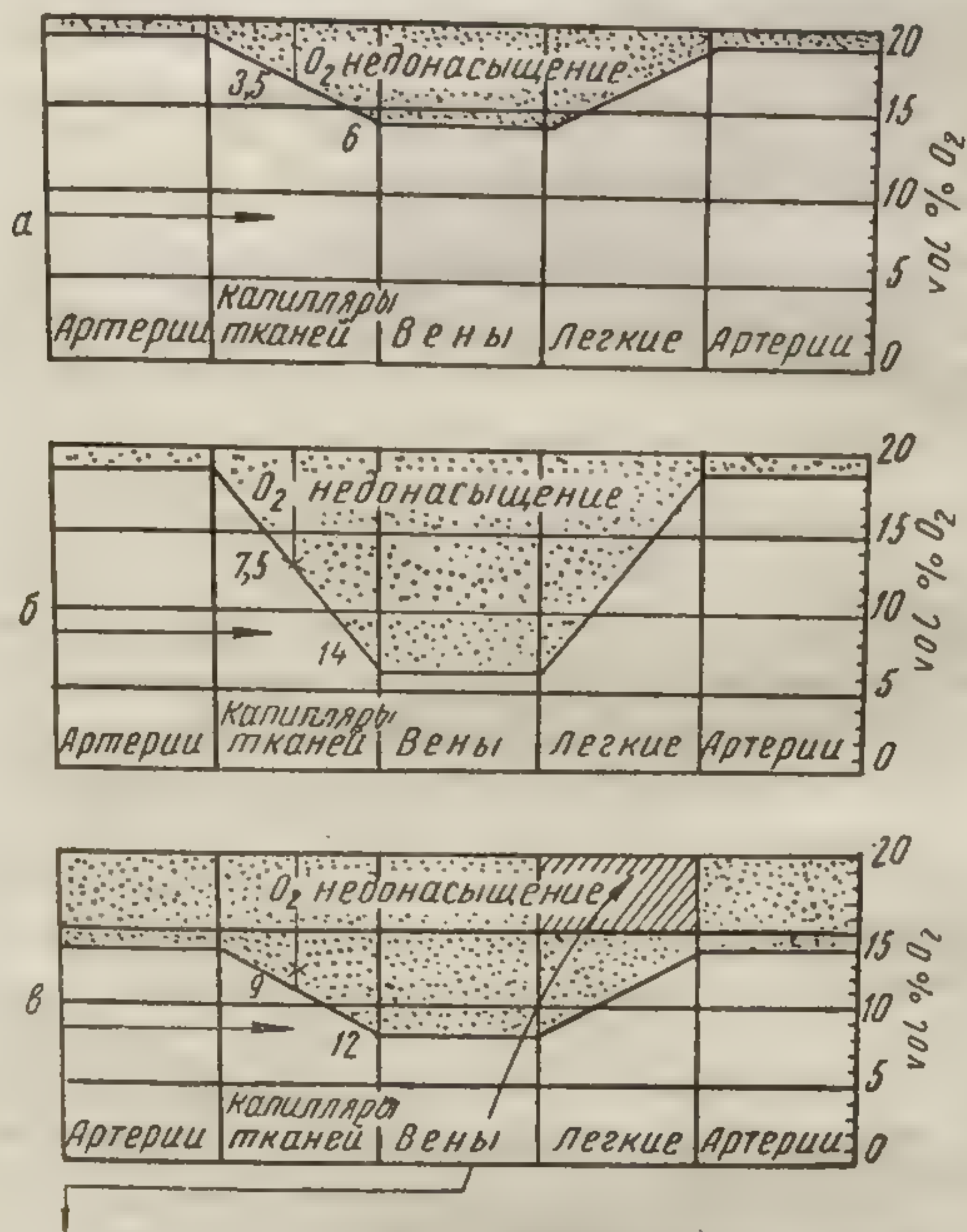


Рис. 15. Кислородное недонасыщение крови при различных условиях.

а — нормальный субъект в покое; б — цианоз вследствие усиленного поглощения кислорода; в — цианоз вследствие недостаточной оксигенации артериальной крови (по Лундсгарду).

ния в артерии и вене остается в норме, но благодаря увеличению абсолютного количества редуцированного гемоглобина выше пороговой величины цианоз будет иметь место.

Следовательно, оценивать цианоз как клинический симптом, характеризующий степени тяжести гипоксии, нельзя, ибо степень цианоза и интенсивность гипоксии не всегда пропорциональны. Ярким примером такого не-

соответствия является гистотоксическая гипоксия. Условия, устраняющие явления гипоксии, не снимают цианоза. Известный параллелизм наблюдается при пневмонии, так как большинство тканей не может быстро адаптироваться к дефициту кислорода.

ТЕЧЕНИЕ ГИПОКСИИ

Острая гипоксия

Отличительной особенностью острой гипоксии является доминирование в процессе ее развития прогрессирующего нарушения функций центральной нервной системы. Острая гипоксия, возникшая в организме, означает прежде всего кислородное голодание тканей головного мозга — коры головного мозга, мозжечка, высших подкорковых центров и др.

В самом деле уже при сравнительно небольшом снижении процента насыщения артериальной крови кислородом (до 85—89% при 96% в норме) происходит нарушение наиболее тонко дифференцированной аналитико-синтетической функции коры головного мозга с ослаблением остроты восприятия изменений внешней среды, критической оценки действительности и снижением быстроты и правильности ответа на эти изменения. В дальнейшем при прогрессировании степени кислородной недостаточности наблюдается ослабление тормозного влияния коры головного мозга на подкорковые центры с возбуждением их. Острая гипоксия в этот период напоминает алкогольную интоксикацию с появлением головной боли, ослаблением здравого смысла или затемнением сознания, нарушением координации тонких мышечных движений. Нередко при этом отмечается эйфория, постепенно сменяющаяся депрессией (И. Р. Петров, 1921).

В патологической характеристике острой гипоксии удается установить взаимозависимость между клинической симптоматологией и основными признаками гипоксии: степенью насыщения гемоглобина кислородом и парциальным его давлением. Независимо от этиологического момента можно определить более или менее точно степень острой гипоксии, при которой эта взаимозависимость выявляется наиболее ярко.

Первая
мения, сэр
слабейшим
рушением
Эта степень
чение несколь
5000 м, при
ртутного столб
блюдаться при
и других типа
сии парциальн
крови достига
ние артериаль
(табл. 5).

Данные, пр
процент насыщ
нерезко снижае
нейшее его па
жести гипоксии
лорода артери
первых призна
60 мм ртутного
ная система в
ходится в угр
наступает, то
лени гипоксии.

Вторая
риод, непосред
ния, или тотча
ного состояния
степени гипокс
кая возбудимо
сообщает Барн
ный окисью у
грошальное п
известно, что
тудей малейш
сердечную сла
явиться как п
при наличии в
ное давление
же, достигая 5
териальной

Первая степень острой гипоксии кратковременна, сопровождается недомоганием, головной болью, ослаблением функции центральной нервной системы, нарушением координации тонких мышечных движений. Эта степень гипоксии наступает при пребывании в течение нескольких часов на высоте приблизительно 5000 м, при парциальном давлении кислорода 90—120 мм ртутного столба. Такая же степень гипоксии может наблюдаться при анемическом типе (25% СОНб в крови) и других типах гипоксии. При первой степени гипоксии парциальное давление кислорода в артериальной крови достигает 60—45 мм (ван Слайк), насыщение артериального гемоглобина составляет 85—89% (табл. 5).

Данные, приведенные в табл. 5, показывают, что процент насыщения кислородом артериальной крови резко снижается при первой степени гипоксии и дальнейшее его падение идет параллельно нарастанию тяжести гипоксии, тогда как парциальное давление кислорода артериальной крови резко снижается уже при первых признаках гипоксии. Это снижение достигает 60 мм ртутного столба, свидетельствуя о том, что нервная система в отношении снабжения ее кислородом находится в угрожаемых условиях. Если адаптация не наступает, то быстро разовьются вторая и третья степени гипоксии.

Вторая степень гипоксии наблюдается в период, непосредственно предшествующий потере сознания, или тотчас после кратковременного бессознательного состояния. Основная симптоматология при этой степени гипоксии — ослабление здравого смысла, легкая возбудимость. О подобных провалах в сознании сообщает Баркрофт: «Сэр Клемент Форстер, отравленный окисью углерода в шахте, начал писать длинное прощальное письмо семье, в то время как ему было известно, что сделав 20 м, он будет спасен». У таких людей малейшее усилие быстро вызывает усталость и сердечную слабость. Эта степень гипоксии может проявиться как при пребывании на высоте 7500 м, так и при наличии в крови 50% СОНб. При этом парциальное давление O_2 в артериальной крови падает еще ниже, достигая 55—40 мм ртутного столба, насыщение артериальной крови гемоглобином составляет 87—74%.

Степени острой гипоксии (по ван Слайку)

Таблица 5

Степени гипоксии	Давление O_2 во вдыхаемом воздухе в мм ртутного столба	Соответствующая высота в м	Парциальное давление в артериальной крови в мм	% насыщения артериальной крови кислородом	Симптомы	Симптомы соответствующие отравлению CO
Первая степень. Первые видимые признаки	120—90	4 870	60—45	89—85	Ускорение пульса и дыхания. Сосредоточиться удается при больших усилиях. Нарушение мышечной координации	25%
Вторая степень. Прекома или посткома. Наблюдается до либо после бессознательного состояния	105—70	7 550	55—40	87—74	Ослабление здравого смысла. Эмоции неустойчивы. Шатающаяся походка. Мышечные усилия быстро вызывают сердечную слабость. Ушибы и разрезы не чувствительны. Типично для алкогольного отравления	Около 50% COHb
Третья степень. Кома	70—45	10 653	40—20	74—33	Бессознательное состояние. Церебральная кома с «ригидными стеклянными глазами». Проходит почти мгновенно при вдыхании кислорода. При ухудше-	60—80% COHb

Степени гипоксии

Четвертая степень

Третья степень. Парциальное давление крови падает до 40 мм рт. ст. в артериальной крови. В этот период гипоксии при вдыхании кислорода каузальный ток нервного принципа нервной, пелло развития исхода при остановке гипоксии, длительно. На ауто сердца и При пребо может рабости. При чем давление 20 мм рт. ст. наступает

Степени гипоксии	Давление O_2 во вдыхаемом воздухе в мм ртутного столба	Соответствующая высота в м	Парциальное давление в артериальной крови в мм	% насыщения артериальной крови кислородом	Симптомы	Симптомы соответствующего отравлению CO
Четвертая степень	70—45	10 000 и выше	20	74	нии состоя- ния остано- вка сердца на- ступает до церебральной комы Кома. Дыхание крайне замед- лено. Оста- новка дыха- ния. Смерть	

Третья степень гипоксии характеризуется комой. Парциальное давление кислорода в артериальной крови падает до 40—20 мм, насыщение кислородом артериальной крови достигает 74—33%. Кома в данном периоде гипоксии может быть быстро ликвидирована при вдыхании кислорода, ибо терапия приобретает каузальный характер при отсутствии гистотоксии клеток нервной системы. В этом заключается, по-видимому, принципиальное отличие гипоксической комы от диабетической, где гистотоксия наступает раньше, чем успело развиваться выраженное падение парциального давления кислорода в артериальной крови. Летальный исход при гипоксической коме может быть обусловлен остановкой сердца. Кемпбелл наблюдал эту степень гипоксии, закончившуюся смертью, у животных после длительного пребывания в условиях низкого парциального давления O_2 во вдыхаемом воздухе.

На аутопсии при этом была обнаружена дилатация сердца и жировая дегенерация его мышечных волокон. При пребывании на высоте более 10 000 м внезапно может развиваться кома при явлениях сердечной слабости.

При четвертой степени острой гипоксии парциальное давление кислорода в артериальной крови достигает 20 мм ртутного столба, при резком замедлении дыхания наступает смерть.

Указанием на доминирование поражения центральной нервной системы при острой кислородной недостаточности являются и данные наблюдений над лицами, перенесшими острую гипоксию. Наиболее частыми жалобами при этом являются головные боли, тошнота, эмоциональные расстройства, мышечная слабость и резкое замедление двигательных реакций (ван Лир). Известно, что после тяжелых отравлений окисью углерода у больных наблюдается тяжелый период последствий в виде потери памяти, галлюцинаций, эпилептиформных приступов, невритов, параличей и др.

Морфологические изменения в органах при острой гипоксии

Наиболее детальные данные по этому вопросу получены в экспериментах на животных при воздействии на них пониженного барометрического давления. Результаты подобных исследований показывают, что уже в острой стадии тяжелого кислородного голодания в организме имеют место не только функциональные нарушения, но и морфологические изменения структуры отдельных внутренних органов, вначале обратимые, а затем и необратимые. Убедительной иллюстрацией этого являются данные Н. И. Гольштейна, опубликованные им в 1941 г. Автор подвергал значительное количество кроликов воздействию в барокамере пониженного атмосферного давления (350 мм ртутного столба — высота 6000 м и 266 мм — высота 8000 м) в течение 2—72 часов и исследовал затем гистологические изменения у них в головном и спинном мозгу, легких, сердце, печени, почках, селезенке, щитовидной железе, зубной железе, гипофизе, надпочечниках, костном мозгу, желудке, тонкой кишке и поперечнополосатой мускулатуре. Помимо обычных окрасок, он применял окраску тканей на жир и гликоген. Исследования показали, что пребывание кроликов в течение 2—48 часов в условиях разреженной атмосферы (до 350 мм ртутного столба) вызывает у них в сердечной мышце, печени, почках, поперечнополосатой мускулатуре и костном мозгу отчетливые морфологические изменения, обусловленные, по мнению автора, нарушением углеводного и жирового обмена. К этим изменениям относится прежде всего уменьше-

ние количества гликогена в мышечных волокнах сердца, обнаруживаемое уже через 2 часа после помещения кроликов в барокамеру. Через 2—12 часов и особенно через 24 часа имело место ожирение клеток печени, уменьшение в них гликогена, незначительное ожирение канальцев почек и отдельных волокон в поперечнополосатой мускулатуре. Через 48 часов наблюдалась отчетливая гиперплазия костного мозга. Все эти изменения являлись обратимыми и их почти нельзя было обнаружить у экспериментальных животных, забитых через 10—12 суток после окончания опыта. Было установлено, что процесс восстановления в различных органах протекает неравномерно: ожирение наиболее быстро исчезает в мышце сердца и медленнее — в печени и других органах, восстановление же гликогена происходит, наоборот, быстрее в печени и медленнее в сердце. В течение длительного времени после прекращения опыта наблюдалось своеобразное просветление протоплазмы печеночных клеток, создававшее характерный глыбчато-сетчатый вид.

Первые необратимые структурные нарушения под влиянием кислородной недостаточности наступали, по данным автора, у кроликов в мышце сердца после 72-часового пребывания в условиях разреженной атмосферы (до 350 мм ртутного столба). Они выражались в появлении очаговых кровоизлияний в толще миокарда, гомогенизации и более темной окрашиваемости отдельных мышечных волокон, а также в образовании околосоудистых клеточных инфильтратов.

Существенные деструктивные изменения в ткани центральной нервной системы возникали после 48 и 72 часов пребывания животных в барокамере при разрежении атмосферы до 266 мм (8000 м высоты). Они сводились в основном к очаговым кровоизлияниям в мягкие мозговые оболочки и вещество мозга, возникновению очагов просветления в белом веществе головного мозга и мозжечка, вакуолизации протоплазмы нервных клеток, распылению вещества Ниссля, явлениям раздражения глии и др. У этих животных имело также место развитие некробиотических изменений в отдельных группах печеночных клеток.

Наличие выраженных морфологических изменений в органах экспериментальных животных при острой и

хронической гипоксии обнаружено и рядом других авторов.

В частности, Н. В. Баланина (1949), изучавшая морфологические изменения в органах крыс и кроликов после «подъема» их в барокамере на «высоту» в 10 000—12 000 м, а также после пребывания в течение года на высоте 2100 м, указывает, что наибольшие изменения при этом отмечаются со стороны паренхимы внутренних органов (в том числе и центральной нервной системы), соединительной ткани и кровеносных сосудов.

Наиболее чувствительными к недостатку кислорода, по данным этого автора, являются головной мозг, сердечная мышца, яички, печень и почки, более устойчивыми — щитовидная и поджелудочная железы.

В условиях острой гипоксии автор наблюдал в головном мозгу распыление и распад нисслевской субстанции, децентрализацию ядер, вакуолизацию протоплазмы и др., в миокарде — исчезновение поперечнополосатой исчерченности, иногда глыбчатый распад мышечных волокон, в печени — дегенеративные изменения в протоплазме и ядре печеночных клеток (пикноз, карioreксис, зернистое перерождение, гомогенизацию протоплазмы), в почках — зернистое перерождение извитых канальцев, пикноз ядер, в яичниках — гибель отдельных герминативных клеток.

При хронической кислородной недостаточности в головном мозгу и указанных органах имели место атрофические и некробиотические процессы в паренхиме и дегенеративно-склеротические — в строме.

Со стороны соединительной ткани в острых опытах наблюдалось набухание и как бы растворение коллагеновых волокон (клетчатка эпикарда и основания клапанов аорты). Н. В. Баланина указывает, что межуточное вещество до известной степени напоминало при этом структуру слизистой ткани. В острых и хронических опытах в интерстициальной ткани миокарда, в печени, в межалвеолярных перегородках, вокруг крупных сосудов легких, в пульпе и фолликулах селезенки было обнаружено много пролиферирующих гистиоцитарных клеточных элементов. По мнению автора, расстройства в тканях при острой гипоксии начинаются с изменений кровообращения. Последние выражаются в виде по-

вышения проницаемости капилляров, периваскулярного отека и разволокнения соединительной ткани. По ходу мелких кровеносных сосудов в мозгу и мозговых оболочках, миокарде и легких имеют место кровоизлияния.

Н. В. Баланина (1949) считает повышение проницаемости кровеносных сосудов при гипоксии одной из причин, вызывающих реакцию со стороны соединительной ткани в виде пролиферации клеточных элементов ее, а затем и фиброзных изменений.

Существенным является и наблюдение автора, что для гипоксии клеток и тканей характерна потеря способности последних окрашиваться кислыми красками, а также склонность ядерного вещества (прежде всего) и протоплазмы окрашиваться основными красками. Причина этого, кроющаяся, несомненно, в биохимических изменениях в тканях при гипоксии, автором не вскрыта.

По данным, полученным И. П. Разенковым и сотрудниками (1945), «подъем» экспериментальных животных (собак) 3—5—15 раз в барокамере на «высоту» 8000 м ведет не только к нарушению секреции желудочного сока со стороны обкладочных и главных клеток, но и к выраженным изменениям в структуре железистых трубок. Обкладочные клетки их погибали, а сохранившиеся главные и побочные клетки превращались в клеточные элементы типа индифферентного эпителия, лишённого гранул секрета. Наиболее значительные дегенеративные изменения претерпевали главные клетки дна желудка, в области же привратника наблюдались наименьшие изменения. Наряду с морфологическими изменениями железистых элементов желудка в указанных выше условиях кислородной недостаточности дегенеративные изменения претерпевает и покровный эпителий (обеднение мукоидными гранулами, некробиоз клеток). Строма желудка пропитывается серозной жидкостью, богатой клеточными элементами, с пролиферацией гистиоцитов. Со стороны нарушения кровообращения имели место гиперемия и явления стаза, а также некролизация сосудистых стенок.

При длительном воздействии пониженного барометрического давления и явлениях адаптации к нему авторы наблюдали усиленные регенеративные процессы в железистых элементах желудка.

Показательными являются и данные патологоанатомических исследований лиц, погибших в результате острой (высотной) гипоксии, приведенные Г. Армстронгом в его монографии «Авиационная медицина» (1954). Эти изменения автор делит на три группы:

1) сосудистые изменения — пассивная гиперемия, отек и кровоизлияния во внутренние органы;

2) образование вакуолей в клетках внутренних органов, в особенности в печени и сердце;

3) изменения в центральной нервной системе. Последние сводились к: а) переполнению кровью капилляров и более крупных сосудов паренхимы и оболочек мозга; б) кровоизлияниям в коре головного мозга, подкорковом белом веществе, перивентрикулярных областях; в) отеку в периваскулярной губчатости паренхимы, белом веществе головного мозга, подболо-чечном пространстве; г) дегенеративным изменениям в ганглиозных клетках коры головного мозга, включая аммонов рог (сморщивание и гиперхроматоз цитоплазмы и ядер, вакуолизация цитоплазмы и др.); д) дегенеративным изменениям в нервных клетках полосатого тела, зрительного бугра, черного вещества, красного и бледного ядер, миндалевидных ядер.

Тяжелые дегенеративные изменения, как мы уже указывали, обнаруживаются в ткани головного мозга лиц, погибших при отравлении окисью углерода.

Приведенные данные о преимущественном влиянии острой гипоксии на центральную нервную систему имеют непосредственное отношение и к практической медицине.

Возникающая вторично при различных острых патологических состояниях кислородная недостаточность вызывает прежде всего расстройство функции центральной нервной системы. Последнее же ведет к отягощению заболевания, нарушению компенсаторных процессов в организме, затруднению выздоровления, а иногда и к развитию остаточных патологических явлений и т. д.

Хроническая гипоксия

Изменения в организме при хронической кислородной недостаточности характеризуются сложным переплетением явлений приспособления, адаптации к изме-

нившимся условиям существования и патологических явлений, вызванных длительным кислородным голоданием тканей и органов.

Например, длительное нарушение доставки кислорода тканями при прогрессирующей хронической сердечно-сосудистой недостаточности вызывает в них падение активности окислительно-восстановительных ферментных систем и, следовательно, развитие тканевой или гистотоксической гипоксии.

Результатом этого является возникновение в тканях различных деструктивных изменений из-за недостаточного освобождения энергии, необходимой для синтеза тканевых структур.

Наиболее типичной реакцией на длительное кислородное голодание является, по-видимому, разрастание в органах соединительной ткани, которое требует значительно меньших энергетических затрат, чем обновление паренхиматозной ткани.

Необходимо отметить, что функциональные и органические изменения в тканях при хронической гипоксии обязаны своим возникновением не только недостатку кислорода. Расстройство гемодинамики влечет за собой нарушение доставки в ткани и органы энергетических веществ и веществ, необходимых для синтеза тканевых белков и их комплексов, а также несвоевременное удаление из тканей продуктов обмена веществ, нередко ядовитых.

Не следует думать, что при хронической кислородной недостаточности центр тяжести патологического состояния перемещается целиком на внутренние органы, а функция центральной нервной системы остается ненарушенной. Последняя также нарушается, но не в такой степени, как при остром кислородном голодании.

Многие авторы справедливо утверждают, что центральная нервная система приспособливается к хроническому кислородному голоданию, что, по-видимому, выражается в изменении уровня процессов обмена веществ прежде всего в тканях различных отделов ее. Последнее, однако, не означает, что функция центральной нервной системы при длительной гипоксии сохраняет свое прежнее совершенство. Если бы это было так, то у больных, страдающих, например, сердечно-легочной недостаточностью, не наблюдалось бы ухудшения

общего самочувствия, работоспособности, аппетита, сна, диуреза, обменных расстройств и др.

Подобных примеров можно привести немало. Следует отметить, что приспособление организма в целом к гипоксии имеет пределы, границы которых определяются в основном интенсивностью нагрузки, предъявляемой к больному организму.

Глава II

ГИПОКСИЧЕСКИЙ ТИП КИСЛОРОДНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Под гипоксической гипоксией понимают тип кислородной недостаточности организма, возникающий при нарушении процесса оксигенации венозной крови в легких.

Развитие гипоксической гипоксии имеет место при: 1) снижении парциального давления кислорода во вдыхаемом воздухе (высотные полеты, восхождение на горы, пребывание в барокамере с пониженным атмосферным давлением, загрязнении атмосферы инертными газами; 2) отравлении ядами, повреждающими органы внешнего дыхания и вызывающими отек легких и воспалительные явления в них (нитрогазы, фосген, дифосген, соляная кислота, серная кислота, аммиак и др.); 3) заболеваниях органов внешнего дыхания (пневмонии, плевриты, эмфизема, пневмосклерозы, нарушения проходимости верхних дыхательных путей); 4) врожденных заболеваниях сердца, когда венозная кровь вступает в левое сердце, минуя малый круг кровообращения (незаращение овального отверстия и др.).

ГИПОКСИЯ В УСЛОВИЯХ ПОНИЖЕННОГО ПАРЦИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ КИСЛОРОДА В АТМОСФЕРНОМ ВОЗДУХЕ

Принято считать, что у человека при пребывании в условиях разреженной атмосферы развивается гипоксия, которую относят к гипоксическому типу. Она может наступить в результате кратковременного воздействия пониженного парциального давления кислорода, при длительных повторных полетах на больших высотах, при развитии горной болезни и на протяжении периода

Состав	
Высота в км	Барометрическое давление в мм ртутного столба
0	760
15	—
20	—
40	41,3
60	1,92
80	1,16
100	0,76
120	0,59
140	0,48
200	0,34
300	0,22
400	0,16
500	0,12

адаптации. Несмотря на то что типичные клинические симптомы и индивидуально выраженные колебания при указанных выше состояниях различны, основным этиологическим моментом, объединяющим эти патологические процессы, является наличие пониженного парциального давления кислорода во вдыхаемом воздухе.

Понижение парциального давления кислорода в атмосфере может иметь место в условиях нормального барометрического давления при наличии в воздухе инертных и ядовитых газов, которые, вытесняя кислород, снижают тем самым его парциальное давление в атмосфере. Понижение парциального давления кислорода обусловлено также понижением барометрического давления на высотах.

В составе атмосферы различают: нижний слой, простирающийся до 10—12 км, — тропосферу и верхний слой — стратосферу, распространяющуюся до 75 км. Нижний слой хорошо перемешивается вертикальными течениями и в нем происходит постоянно круговорот водяного пара. В стратосфере отсутствуют вертикальные течения и имеются лишь горизонтальные. В тропосфере преобладающим газом является азот, в связи с чем эти слои и названы сферой азота. В даль-

Таблица 6
Состав атмосферы на разных высотах в процентах

Высота в км	Барометри- ческое дав- ление в мм ртутного столба	Кисло- род	Азот	Аргон	Гелий	Водород	Геокороний
0	760	20,9	78,1	0,98	0,005	0,0033	0,0006
15	—	20,8	78,2	0,94	0,005	—	—
20	41,7	15,0	85,0	0	0	0	0
40	1,92	10,0	88,0	—	0	1	0
60	1,106	6,0	77,0	—	1	12	5
80	0,0192	1,0	21,0	—	4	55	19
100	0,0128	0	1,0	—	4	67	28
120	0,0106	—	0	—	3	65	32
140	0,0090	—	—	—	2	62	36
200	0,0058	—	—	—	1	50	49
300	0,0038	—	—	—	—	29	71
400	0,0022	—	—	—	—	15	85
500	0,0016	—	—	—	—	7	93

нейшем до высоты 200 км преобладает водород (сфера водорода) и далее до 500 км преобладающим газом является геокороний (сфера геокорония) (табл. 6).

Данные, приведенные в табл. 6, показывают, что процентное содержание кислорода в атмосфере в пределах тропосферы остается неизменным, несмотря на снижение барометрического давления. Только в стратосфере содержание кислорода начинает падать и на высоте 80 км кислород исчезает из состава атмосферы.

Плотность воздуха с понижением барометрического давления уменьшается, что влечет за собой уменьшение содержания кислорода и в пределах тропосферы. Для расчета практически удобно знать соотношение между содержанием кислорода, барометрическим давлением и высотой, которые приведены в табл. 7.

Таблица 7

Барометрическое давление в мм ртутного столба	Высота в м	Содержание O_2 в %	Барометрическое давление в мм ртутного столба	Высота в м	Содержание O_2 в %
760	0	20,96	412	4 848	11,39
732	303	20,15	397	5 151	10,97
704	606	19,38	382	5 454	10,56
677	909	18,64	368	5 757	10,16
651	1 212	17,93	354	6 060	9,78
626	1 515	17,26	341	6 363	9,41
602	1 818	16,60	328	6 666	9,05
579	2 121	15,97	315	6 969	8,80
557	2 424	15,37	303	7 272	8,35
536	2 727	14,80	290	7 575	8,01
516	3 030	14,25	278	7 878	7,68
497	3 333	13,73	266	8 181	7,35
473	3 636	13,23	254	8 484	7,03
461	3 939	12,75	242	8 787	6,71
444	4 242	12,28	230	9 090	6,40
428	4 545	11,83	—	—	—

Таким образом, на высотах при снижении барометрического давления уменьшается содержание кислорода, что влечет за собой снижение его парциального давления. Например, при давлении 500 мм ртутного столба парциальное давление кислорода составит —

$$\frac{20,96 \cdot 500}{100} = 104,8 \text{ мм}$$

против 159 мм на уровне моря.

Высотная гипоксия наступает в результате понижения парциального давления кислорода в атмосфере и в основном обусловлена этим фактором. Помещая животное в камеру с низким содержанием кислорода при сохранении нормального барометрического давления, получают картину гипоксии, сходную с высотной; в условиях же пониженного барометрического давления, но при искусственном создании нормального парциального давления кислорода гипоксии не наступает. Таким образом, основным фактором в развитии гипоксии является снижение парциального давления кислорода во вдыхаемом воздухе.

При снижении парциального давления кислорода во вдыхаемом воздухе снижается его парциальное давление в альвеолах, что в свою очередь снижает парциальное давление кислорода в артериальной крови. Насы-

Таблица 8

Соотношение между парциальным давлением кислорода в атмосферном и альвеолярном воздухе и насыщением крови кислородом¹

Высота в м	Атмосферное давление в мм ртутного столба	Парциальное давление O ₂ в атмосферном воздухе в мм ртутного столба	Парциальное давление O ₂ в альвеолярном воздухе в мм ртутного столба	Процент насыщения артериальной крови O ₂
0	760	159	102—107	96
750	693	145,5	92	95
1 500	632,3	133	82	92
2 250	575	127	75	90
3 000	522,6	110	69	88
3 750	473	100	60	84
4 500	428,8	91	53	79
5 250	387	82	48	72
6 000	349,1	74	40	65
6 750	313	67	35	55
7 500	281,9	60,5	30	45
8 250	252	54	26	32
9 000	225,6	48	21	22
9 750	201	43	18	15
10 500	178,7	38	15	10

¹ По данным И. Р. Петрова (1954) и Г. Р. Армстронга (1954).

шение гемоглобина кислородом становится также ниже нормы (табл. 8). Кислородная недостаточность при подъеме на высоту усугубляется еще и развитием гипоксии из-за гипервентиляции.

Последнее влечет за собой извращение диссоциации оксигемоглобина с понижением скорости отдачи кислорода тканям.

По мнению Райта, этот тип гипоксии в основном выявляется благодаря: 1) снижению содержания кислорода в артериальной крови, 2) низкому парциальному давлению CO_2 в крови, затрудняющему диссоциацию оксигемоглобина, и 3) падению скорости окисления вследствие снижения парциального давления кислорода в крови. Действительно, отмечается снижение нормального градиента давления между капиллярами и тканями. Так как скорость окислительных процессов в тканях пропорциональна величине парциального давления кислорода, то ткани в этих условиях страдают от острого кислородного голодания. Кроме того, при детальном изучении гипоксической гипоксии необходимо принимать во внимание физическое состояние организма и его реакцию на быстрый или постепенный переход в состояние кислородного голодания, длительность и степень тяжести развившейся гипоксии.

Необходимо также иметь в виду, что при подъеме на высоты парциальное давление кислорода в альвеолярном воздухе уменьшается гораздо быстрее, чем в атмосферном воздухе. Это обусловлено наличием водяных паров и углекислоты в полости альвеол, парциальное давление которых при подъемах на высоты остается практически неизменным, занимая все большую долю в общем давлении альвеолярного воздуха. Установлено, что при снижении в атмосферном воздухе парциального давления кислорода на $\frac{1}{3}$ оно снижается в альвеолярном воздухе на $\frac{1}{2}$, при снижении в воздухе до $\frac{1}{7}$ — в альвеолах до $\frac{1}{23}$.

Наконец, на высоте в 15 000 м, где атмосферное давление 86 мм ртутного столба, в альвеолах остается только углекислота и водяные пары, суммарное давление которых (47+39 мм) уравнивает атмосферное (Армстронг, 1954).

Отчетливые признаки кислородной недостаточности наблюдаются у людей на высоте 4000—5000 м, когда на-

сыщение кислородом артериальной крови снижается с 96 до 89—85%. Подъем на высоту более 7000 м без кислородных приборов опасен для жизни.

ГИПОКСИЯ ПРИ КРАТКОВРЕМЕННОМ ВОЗДЕЙСТВИИ ПОНИЖЕННОГО ПАРЦИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ КИСЛОРОДА

Обширные исследования по этому вопросу не отличаются однородностью результатов. Изучалось действие пониженного парциального давления кислорода на кровь и кровообращение, дыхание, пищеварение, функции различных органов и тканей. Накоплен большой материал по изучению кислородного бюджета организма в этих условиях. Основным фактором, обуславливающим наличие этого типа гипоксии, является недостаточная оксигенация артериального гемоглобина. С этим явлением связывают наступление компенсаторной полицитемии.

Еще со времени классических работ Бера полицитемия рассматривалась как ответ организма на недостаток кислорода во вдыхаемом воздухе. Оставляя в стороне нерешенные вопросы о целесообразности этого механизма и споры, возникшие в связи с этим вокруг вопроса о вязкости крови (Леви и Китковер, Дилл и др.), как не имеющие существенного значения, приходится указать, что полицитемия на известных высотах, несомненно, является постоянно наблюдающимся симптомом. На этот процесс влияют скорость подъема, высота и физическое состояние организма. Экспериментально доказано, что при резко выраженной гипоксии быстро нарастает количество эритроцитов (Грег, Лютц и Шнейдер, Ричардс). То же было обнаружено и у людей в полете (Фицджеральд, Шнейдер, Мак Фарлан). Гуртадо и Дилл указали, что, по-видимому, не у всех людей на больших высотах возникает полицитемия. Ее появление зависит от физического состояния человека. Особенно большое значение имеет мышечное напряжение на высотах. Так, при чрезмерных мышечных напряжениях отсутствует стимулирующее действие высоты в отношении полицитемии (Гросс и Кестнер). Имеются также данные (Армстронг, Гейм), указывающие, что при полете наступает снижение количества эритроцитов и гемоглобина. По данным А. М. Чарного, С. Э. Кра-

совицкой и П. Е. Сыркиной, при высотной гипоксии в содержании гемоглобина и эритроцитов не отмечается изменений как при однократных, так и при многократных подъемах на 5000—7000 м. Лишь при подъеме на высоту более 10 000 м отмечается нарастание количества гемоглобина и эритроцитов.

Хотя механизм усиления эритропоэза при гипоксии окончательно еще не выяснен, едва ли можно сомневаться в том, что он связан с усилением кровотворной функции костного мозга. Установлено, что уже в начальном периоде гипоксии происходит повышение тканевого дыхания костного мозга (М. Г. Данилов, 1947), а также выявляемая гистологическим путем гиперплазия его (М. А. Гольштейн, 1941). По данным В. Д. Савве (1954), изучавшего методом радиоактивных изотопов скорость обновления железа в гемоглобине, последняя при гипоксии увеличивается в костном мозгу и периферической крови примерно в 8 раз по сравнению с нормой. Наибольшее усиление скорости включения радиоактивного железа в гемоглобин наблюдалось в первые сутки после 48-часового пребывания экспериментальных кроликов в барокамере в условиях разрежения атмосферного давления до 350 мм ртутного столба. Таким образом, факт несомненного компенсаторного усиления эритропоэтической функции костного мозга в начальных стадиях острой гипоксии, а также при нетяжелом хроническом ее течении не оставляет сомнений. Существенное влияние на эритропоэз оказывает и компенсаторное усиление функции щитовидной железы и гипофиза.

Объем циркулирующей крови при острой гипоксической гипоксии повышается (Шнейдер). Снижение его наступает при уменьшении содержания кислорода во вдыхаемом воздухе до 9%. Гильтон, Эйхголиц (1925) обнаружили при острой гипоксии увеличение тока крови через коронарные сосуды, не связанное с изменением артериального давления. При снижении содержания кислорода во вдыхаемом воздухе до 8% объем коронарного тока значительно возрастет. Это объясняется сосудорасширяющим действием острой гипоксии на коронарные сосуды. Бронк и Гезелл (1946) наблюдали при острой гипоксии увеличение тока крови в сонной артерии и снижение —

в бедренной. Гельхорн и Штек при содержании кислорода во вдыхаемом воздухе 8—9% получили у людей чрезвычайно вариабельные данные. Сандс и де Граф пришли к выводу, что оценивать общий объем циркулирующей крови по скорости кровотока в отдельных участках сосудистого русла чрезвычайно трудно, но средняя скорость кровотока при гипоксии увеличивается. Авторы объясняют это увеличением частоты сердечных сокращений, усилением систолы и уменьшением сопротивления на периферии.

Указывают, что скорость кровотока в одних областях организма при гипоксии увеличивается, в других — уменьшается, что связано с неоднородным характером утилизации кислорода в различных органах и тканях при гипоксической гипоксии. Таким образом, противоречивость результатов, а также отсутствие однородных данных по регионарному кровотоку указывает на то, что этот компенсаторный механизм имеет место не во всех органах. Общепризнано, что у людей, живущих на больших высотах, не отмечено изменений кровяного давления. Этот факт можно расценивать двояко. Либо высота не оказывает влияния на кровяное давление, либо у жителей высот нормальный уровень его является результатом компенсаторных процессов. При приступе горной болезни кровяное давление повышается, что могло бы служить подтверждением второго положения. Однако материалы по изучению воздействия острой гипоксии на кровяное давление в остром опыте этого положения не подтверждают. Так, Мак Фарлан и Эдвардс у летчиков, перелетевших через океан, на высоте 2995 м не обнаружили повышения кровяного давления. Шнейдер не отметил повышения кровяного давления на высоте 4572 м. Райт, Грин, Лютц, Шнейдер наблюдали незначительное повышение кровяного давления (10—15 мм) лишь на высоте 6096 м.

В экспериментах на собаках Эйлер (1936) при содержании кислорода во вдыхаемом воздухе в 8,5% случаев обнаружил незначительное повышение кровяного давления. Таким образом, небольшой подъем кровяного давления наблюдается только при резко выраженном снижении парциального давления O_2 во вдыхаемом воздухе.

Нужно считать наиболее правильной трактовку Гельхорна и Лямберта, рассматривающих подъем кровяного давления при асфиксии как результат накопления углекислоты в крови, вызывающей раздражение каротидной рефлексогенной зоны с последующим возбуждением вазомоторного центра. При денервации этой зоны асфиксия вызывает падение кровяного давления.

Изучение венозного капиллярного давления (Шнейдер, Труэсделл) показало, что при резко выраженной гипоксической гипоксии имеется их снижение. Приведенный материал, характеризующий состояние компенсаторных механизмов при гипоксической гипоксии, подтверждает высказанное ранее предположение о том, что реакция со стороны этих механизмов ни в коей мере не отображает степень имеющейся гипоксии.

Состояние кислородного бюджета организма при гипоксической гипоксии определяется в основном тем, что артериальный гемоглобин не оксигенирован до нормы. Все имеющиеся при этом отклонения изображены на рис. 15 (см. стр. 107). Содержание кислорода в артериальной крови ниже нормы, но может также сохраниться в пределах нормы. Содержание кислорода в венозной крови ниже нормы или нормально. При снижении содержания кислорода в артериальной и венозной крови процент насыщения гемоглобина кислородом также снижен. Однако основным изменением является повышение сродства гемоглобина к кислороду в оксигемоглобине. Поэтому парциальное давление кислорода в артериальной крови резко снижается и, как показано на кривой, достигает 40 мм ртутного столба. Парциальное давление кислорода в венозной крови также снижено. Артерио-венозное различие в содержании кислорода может почти не отличаться от нормы. В нормальных условиях артерио-венозное различие может составить 5 об.%. Если учесть, что при этом типе гипоксии, несомненно, может иметь место раскрытие артерио-венозных анастомозов и непосредственное соединение артерии с веной, то расположение венозной точки на кривой не точно отражает состояние парциального давления кислорода в артериальной крови. По-видимому, кислород в капиллярной крови будет находиться под еще более низким парциальным давлением даже при условии сохранения нормаль-

ного кровотока. Таким образом, потребление кислорода должно резко сократиться, и снабжение органов, нуждающихся в доставке кислорода под высоким парциальным давлением, резко извращается. Однако согласованность, этой схемы тотчас нарушается, как только речь заходит о детализации сущности имеющихся при этом изменений. Уже во время высокогорной экспедиции на Монте-Роза Баркрофт, Камюс, Робертс, Рейфель, Мартинсон установили небольшой сдвиг кривой диссоциации оксигемоглобина вправо, объясняемый ими усталостью и перенапряжением. В экспедиции на Церро-де-Паско (4329 м) Баркрофтом обнаружено смещение кривой диссоциации оксигемоглобина влево. Литарчек и Динишоту, оценивая кривые диссоциации, полученные Баркрофтом на Черро, считают, что повышение кривой диссоциации оксигемоглобина благоприятствует более высокому насыщению гемоглобина при низком парциальном давлении кислорода. Голл, Дилл, Барон почти на такой же высоте (5000 м) не могли отметить изменения кривой диссоциации оксигемоглобина.

По нашим данным, полученным в период последствий «высоты» 5000, 7000, 9000, 10 000 и 11 000 м (через 30 минут по выходе из барокамеры), как видно из табл. 9, содержание кислорода в артериальной крови снижается соответственно нарастанию высоты. Процент насыщения кислородом артериальной крови сохраняется с некоторой тенденцией к повышению на больших высотах (А. М. Чарный, В. В. Стрельцов и др.).

По данным З. Б. Барабашовой, сохранение процента насыщения гемоглобина кислородом является одним из характерных признаков приспособления организма млекопитающих к пребыванию на высоте.

Несмотря на неизменный процент насыщения, артерио-венозное различие в содержании кислорода при воздействии высоты 5000 м снижается. При многократном подъеме на ту же высоту наступает его повышение. Это относится к снабжению кислородом мышечной системы, в то время как артерио-венозное различие в содержании кислорода (a-v. jugularis) несколько снижается с увеличением высоты подъема. Таким образом, судя по артерио-венозному различию, мышцы находятся в более благоприятных условиях кислородного снабжения, чем мозг.

Таблица 9

Условия опыта	Емкость в об. %	Содержание кислорода в об. %			Артерио-венозное различие	
		% насыщения			бедренная артерия, бедренная вена	бедренная артерия, внутренняя яремная вена
		бедренная артерия	бедренная вена	внутренняя яремная вена		
Норма	20,9	$\frac{19,1}{91,0}$	$\frac{14,5}{79,0}$	$\frac{15,0}{71,0}$	46,6	4,1
5 000 м многократ- но	19,7	$\frac{17,2}{88,0}$	$\frac{12,1}{61,1}$	$\frac{13,1}{66,0}$	5,1	4,1
5 000	18,8	$\frac{16,6}{88,0}$	$\frac{13,0}{69,0}$	$\frac{12,0}{67,0}$	3,6	4,0
7 000	17,0	$\frac{15,4}{91,0}$	$\frac{8,9}{52,0}$	$\frac{15,4}{91,0}$	6,5	2,9
9 000	15,8	$\frac{13,9}{89,0}$	$\frac{9,2}{58,0}$	$\frac{9,5}{60,0}$	4,7	4,4
10 000	19,0	$\frac{17,8}{94,0}$	$\frac{9,5}{49,0}$	$\frac{11,3}{59,0}$	8,3	6,5
11 000	16,2	$\frac{15,3}{94,0}$	$\frac{9,8}{60,0}$	$\frac{11,4}{70,0}$	5,5	3,9

Эти факты наиболее рельефно выступают при детальном изучении кривой диссоциации оксигемоглобина, полученной экспериментально через 30—40 минут по выходе из барокамеры. Как показывает кривая (рис. 16), после однократного подъема на высоту 5000 м S-образная форма кривой диссоциации сохраняется, но она оказывается несколько сдвинутой вниз. Весь капиллярный градиент располагается, по-видимому, в верхней инфлексии, что указывает на наличие на этой высоте еще достаточно благоприятных условий для разгрузки

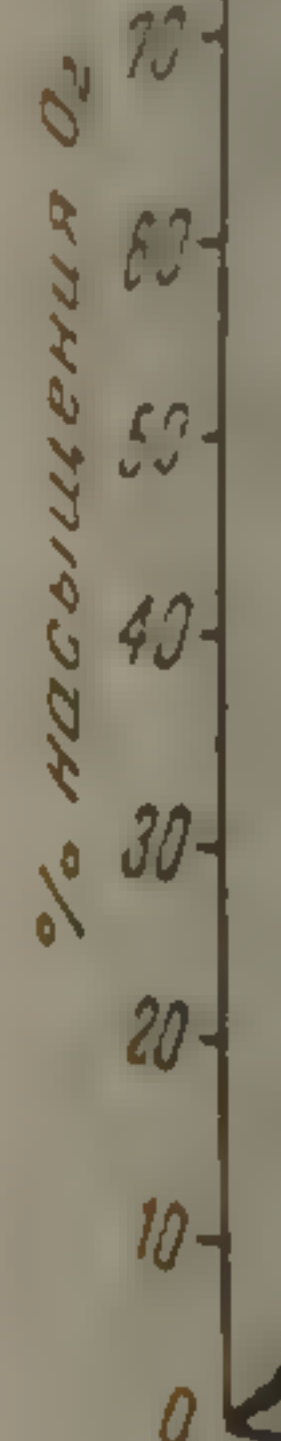


Рис. 16.

норма 5000 м.

кривая сдвину
ление кислоро
agis) значите
личие в содер
дация оксиге
кривой диссоц
что кратковре
ального давле
влетает за соб
слоение элеме
мы кривой в
рассматрива
Чарльз

оксигемоглобина. Тем не менее артерио-венозное различие в содержании кислорода уменьшено.

Рис. 17 иллюстрирует механизм разгрузки оксигемоглобина после однократного подъема на большие высоты (7000—11 000 м). Кривые в области верхней инфлексии сдвинуты влево, S-образный изгиб в нижней инфлексии становится все более выраженным соответственно нарастанию высоты, как будто в этом отделе

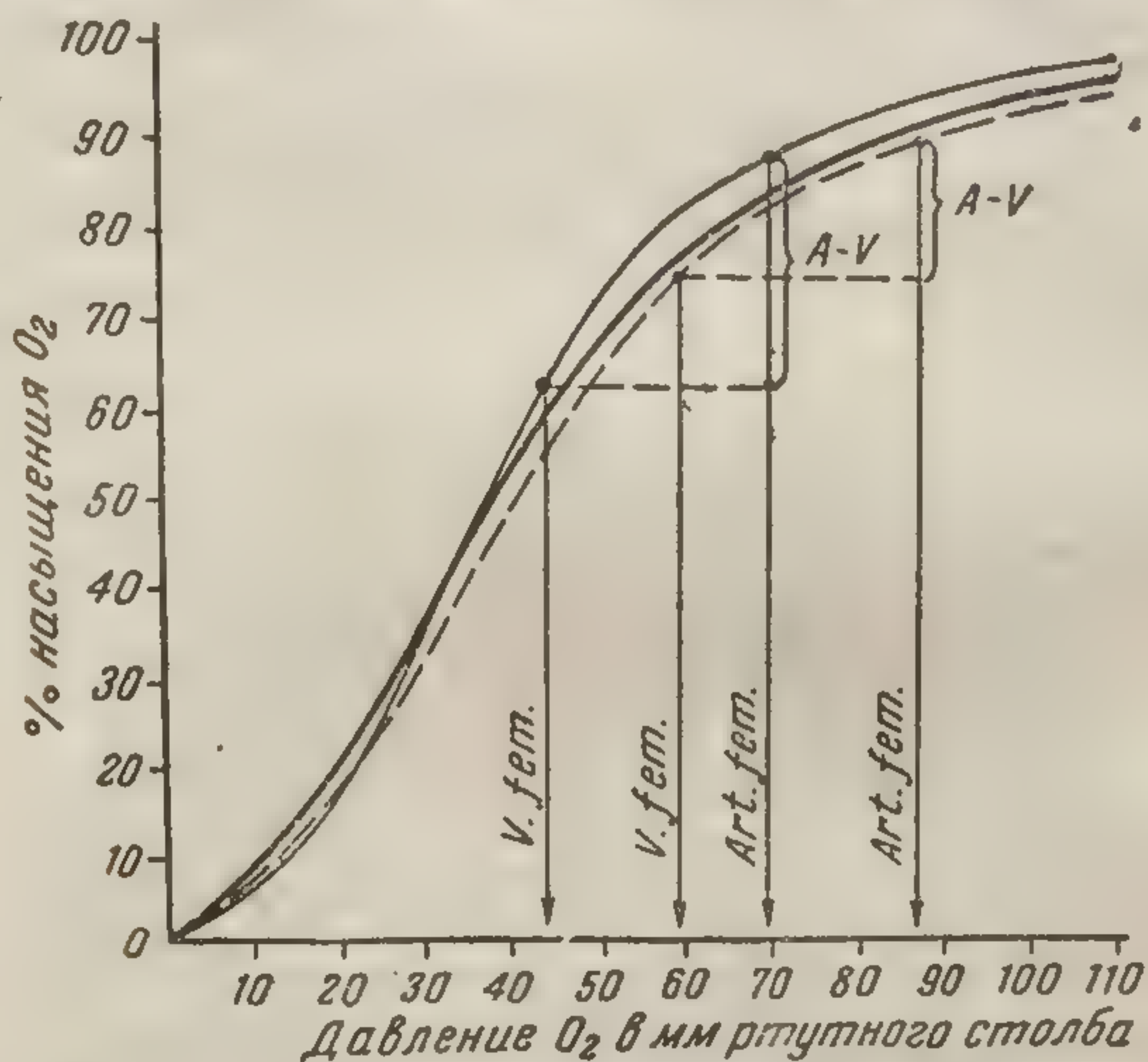


Рис. 16. Гипоксическая гипоксия. Кривые диссоциации оксигемоглобина.

— норма; --- однократный подъем на высоту 5000 м; ——— многократный подъем на высоту 5000 м.

кривая сдвинута вправо. Между тем парциальное давление кислорода в венозной крови (*v. femoralis*, *v. jugularis*) значительно ниже нормы. Артерио-венозное различие в содержании кислорода возрастает, но диссоциация оксигемоглобина замедлена. Судя по данным кривой диссоциации оксигемоглобина, можно полагать, что кратковременное воздействие пониженного парциального давления O_2 во вдыхаемом воздухе (1 час) влечет за собой, кроме явлений гипоксемии, также наложение элементов застойной гипоксии. Изменение формы кривой в нижней инфлексии, несомненно, можно рассматривать как приспособительный механизм, на-

правленный к разгрузке оксигемоглобина при низких парциальных давлениях кислорода. Этот приспособительный механизм наиболее отчетливо выявляется при многократных подъемах животных на высоту 5000 м. При этом форма кривой диссоциации имеет резко выраженную S-образность в области нижней инфлексии.

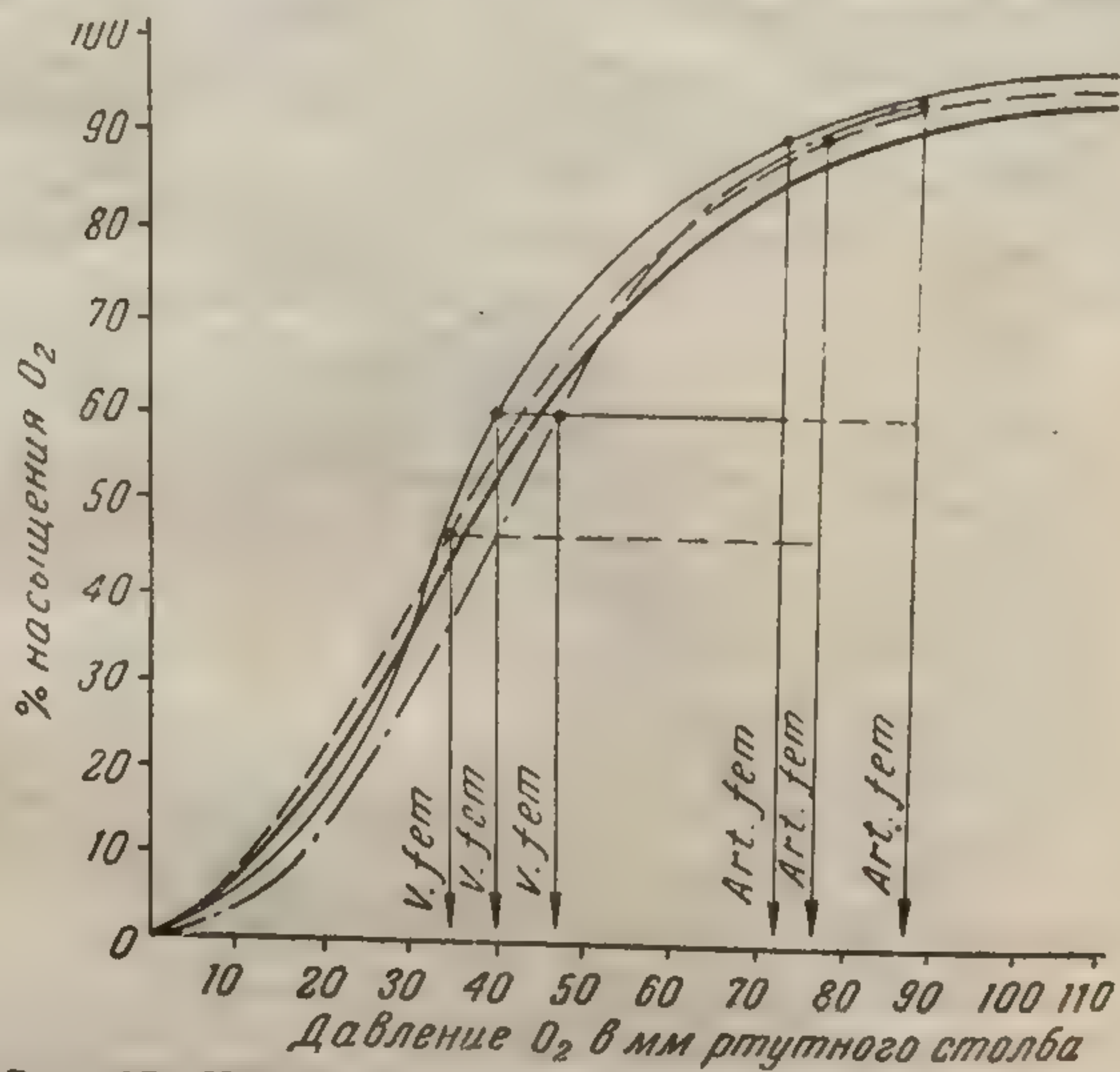


Рис. 17. Кривые диссоциации оксигемоглобина при высотной гипоксии.

— норма; — — — подъем на высоту 7000 м; подъем на высоту 9000 м; — . — . — подъем на высоту 11000 м.

Эта кривая в области верхней инфлексии представляет сдвинутой влево, но благодаря резкому отклонению кривой в области нижней инфлексии весь капиллярный градиент располагается в зоне достаточно высокого парциального давления кислорода.

Таким образом, после многократных подъемов в барокамере на высоту 5000 м у животного удается сохранить процент насыщения кислородом артериальной крови в пределах нормы, причем разгрузка оксигемоглобина происходит при высоком парциальном давлении кислорода. Как видно, это достигается изменением формы кривой, которую можно рассматривать, таким образом, как выявление приспособительного механизма, спо-

собствующего нормализации кислородного бюджета организма.

В ответ на развитие гипоксического синдрома наступают изменения функциональной деятельности различных систем организма. По мнению большинства авторов, при острой гипоксии наступает ускорение ритма сердечной деятельности (Лютц, Шнейдер, Ходжсон, Джильберт, Мак Фарлан и др.). Баркрофт полагает, что при гипоксии возбуждение деятельности сердца предшествует возбуждению центральной нервной системы. По его мнению, учащение пульса будет резко выражено при отсутствии адаптации к высоте. Однако и у адаптированных субъектов также отмечено учащение сердечной деятельности.

Так называемая «критическая» высота, при которой начинается учащение пульса, является различной для разных лиц. При этом оказывает влияние длительность пребывания на высоте, физическая работа и пр. Пульс у человека на разных высотах в горизонтальном положении почти не меняется до высоты 3000 м. В вертикальном положении изменения наступают и при небольших высотах. После физической нагрузки частота пульса резко меняется. Измерение пульсового давления (экспедиция на вершину Пайк) показало, что на небольших высотах систолический объем не изменяется. Однако на высоте, превышающей 3500 м, Лютц и Шнейдер обнаружили его повышение. Шнейдер, однако, не считает, что эти циркуляторные изменения при гипоксии наступают в результате компенсации недостатка кислорода.

При тяжелой гипоксии систолический объем начинает снижаться, что означает наступающее истощение деятельности сердца. Точно такие же явления отмечены при прогрессирующей гипоксии. По данным Сандса и де Графа, острая гипоксия оказывает два противоположных воздействия на сердце. С одной стороны, наступает уменьшение наполнения сердца и укорочение систолической фазы, с другой — при гипоксии повышается скорость опорожнения желудочка. При этих условиях систолический объем вначале слегка повышен. Это продолжается до тех пор, пока при прогрессировании гипоксии не наступает циркуляторный кризис с падением систолического и диастолического давлений

и слабостью сердца. В настоящее время установлено увеличение систолического объема при гипоксической гипоксии, причем некоторые исследователи усматривают в этом важный компенсаторный механизм.

Что касается проводимости сердца, то острая высотная гипоксия на внутрижелудочковую проводимость не влияет. Умеренная степень гипоксии может вызвать частичное замедление проводимости. При тяжелой степени гипоксии отмечается замедление проводимости. При тяжелой гипоксии наблюдается удлинение интервала $P-Q$ и временами деформация комплекса $QRST$; часто обнаруживается отрицательный зубец T .

Данных о возникновении при острой гипоксической гипоксии гипертрофии и дилатации сердца не имеется. Лишь при длительном пребывании на высоте 4000—5000 м отмечается расширение сердца (Баркрофт, Цунтц, Леви). Таким образом, все наблюдаемые при острой гипоксии изменения со стороны сердечной деятельности, казалось бы, сводятся, в основном, к извращенной его реактивности при этих условиях, проявляемой в виде учащения пульса, изменения проводимости и пр.

С целью выяснения глубины нарушений сердечной деятельности при острой гипоксии по идее А. М. Чарного в его лаборатории были проведены экспериментальные исследования белкового состава сердца в норме и при гипоксии. Используя метод электрофоретического разделения белковых компонентов, М. Ф. Бондаренко удалось выявить и количественно определить основные фракции белков сердечной мышцы: миозин, миоген и миоальбумин. Создавая острую гипоксию различной степени и длительности с помощью понижения барометрического давления в барокамере, автор установила наличие значительных изменений в белковом составе сердечной мышцы. Так, при тяжелой гипоксии, когда электрокардиографически выявлялись нарушения функционального состояния сердца, налицо были изменения белкового состава миокарда в виде уменьшения основного его сократительного комплекса — миозина и увеличения легко растворимых белков — миоальбумина и миогена. Степень выраженности этих отклонений нарастала параллельно тяжести гипоксии. Исследования белкового состава скелетных мышц в тех же условиях

гипоксии не выявили каких-либо отклонений от нормы, что согласуется с известным фактом большой чувствительности к кислородному голоданию сердечной мышцы в противовес скелетной мышце.

Кроме того, было показано, что восстановление нормальных соотношений белковых компонентов миокарда после тяжелой и длительной гипоксии наступает лишь после суточного нормального снабжения организма кислородом.

Эти данные со всей очевидностью указывают, что изменения в сердце при острой гипоксии состоят в глубоких нарушениях интимной структуры белков миокарда.

При гипоксической гипоксии отмечают ряд серьезных нарушений частоты, глубины и минутного объема дыхания. Как правило, наблюдают повышение легочной вентиляции. Шнейдер указывает на определенную закономерность, существующую между высотой и объемом легочной вентиляции, что требует, однако, известного уточнения. Прямых определений легочных вентиляций в этих условиях было сделано мало, и все расчеты построены на определении напряжения CO_2 в альвеолярном воздухе. По данным экспедиции Цунтца, на высоте 3500 м парциальное давление CO_2 альвеолярного воздуха снижается со 100 до 64—57 мм (цит. по Н. Н. Сиротинину), минутный объем дыхания при этом возрастает на 14—23%.

В опытах, проведенных в барокамере, по данным Шнейдера, подъем более чем на 1000 м вызывает повышение минутного объема дыхания. Имеются указания, что до 3000 м объем выдыхаемого воздуха будет незначительно отличаться от нормы, если его рассчитать с приведением к нормальным условиям. Для высоты 4000—5000 м общепринятым является мнение Гендерсона об увеличении объема дыхания в $1\frac{1}{2}$ раза против нормы. Некоторые исследователи считают, что с нарастанием высоты продолжается и дальнейшее нарастание объема легочной вентиляции. Это, однако, не находит всеобщего подтверждения.

При гипоксической гипоксии отмечается также изменение характера дыхания. До 3000 м частота дыхания не изменяется при отсутствии физической нагрузки. При этом наблюдаются большие индивидуальные колебания (Холден, Пултон, Цунц, Леви, Хассель-

бальх и др.). Что касается глубины дыхания, то ее нарастание отмечают уже при подъеме свыше 1000 м. Цунтц и Леви на высоте 3600 м отметили ранние изменения частоты дыхания.

К изменениям характера дыхания на высотах относится также появление периодического дыхания, при котором после 3—4 вдохов следует пауза. Н. Н. Сиротинин отмечает появление этого типа дыхания на высоте 4000 м. В эксперименте этот феномен трудно вызвать, особенно при кратковременном опыте.

Другой характерной особенностью дыхания на высотах является невозможность нормальной задержки дыхания. Интересен опыт Шнейдера, проведенный им на самом себе: на высоте 1800 м он мог задерживать дыхание на 60 секунд, а на 9-й день пребывания на этой высоте время задержки дыхания составляло 30 секунд (при способности задерживать дыхание на уровне моря в течение 120 секунд). Наконец, нельзя не отметить, что одышка, развивающаяся на больших высотах, не исчезает тотчас по возвращении к нормальным условиям. В опытах, проведенных в барокамере (Лютц и Шнейдер), возврат дыхания к норме был отмечен через 20 минут после спуска. При пребывании на больших высотах возврат к норме наблюдался через 2 дня. При длительном пребывании на высотах одышка может оставаться и после 4-недельного пребывания на уровне моря.

Патофизиология одышки в настоящий момент не может считаться выясненной. Во-первых, невыясненной является топика дыхательного центра и природа его активности. Ни теория автоматизма, ни рефлекторная теория до конца не объясняют ее. Не совсем ясным является механизм изменения деятельности дыхательного центра под влиянием сдвигов в химическом составе тканевой жидкости. И, наконец, не выяснено взаимоотношение между центральной регуляцией дыхания и рефлекторной регуляцией со стороны *sinus caroticus* и аортальных телец. Что касается значения углекислоты, то за последнее время появилось немало исследований (Гукер, Вильсон, Дэйль, Эванс, Коллип, Гольвитцер-Мейер, Хетени, Гезел, Герзман), позволяющих считать, что углекислота является специфическим раздражителем дыхания, не зависящим от изменения реакции сре-

ды. Гейманс, Букерт, Дотребанд считают, что углекислота может оказывать как непосредственное влияние на центральные нервные механизмы регуляции дыхания, так и рефлекторное с каротидных синусов и аортальных телец.

В физиологических условиях доминирующая роль принадлежит рефлекторной регуляции (Геймас). Что касается гипоксических условий, то, по мнению Гейманса, Букерта и Дотребанда, недостаток кислорода возбуждает дыхательный центр преимущественно через рефлексогенные аортальные и синокаротидные сосудистые чувствительные зоны. Гейманс приходит к заключению, что степень кровоснабжения и метаболизм клеток дыхательного центра являются решающими факторами только при тяжелых патологических состояниях. Шмидт и Кроуэ (1937) на основании полученных ими данных утверждают, что в нормальных условиях роль синокаротидного механизма является скорее добавочной. В условиях же патологии при гипоксемии и действии ядов этот механизм дополнительно включается в систему дыхания.

В прошлом столетии долго велся спор относительно истинной причины апноэ. Исследователи пришли к заключению, что недостаток кислорода может вызвать увеличение легочной вентиляции. Пфлюгер тогда указал, что гипоксия непосредственно не воздействует на дыхательный центр, который возбуждается накоплением кислых метаболитов. Среди них указывалось на молочную кислоту, углекислоту и пр. Гендерсон высказал предположение (1920), что гипоксия воздействует на дыхательный центр не непосредственно, а что при недостатке кислорода возбуждение дыхательного центра производится каким-то неизвестным «respiratory-x». К сожалению, химическая разработка этого вопроса с 1920 г. не подвинулась вперед. Между тем по аналогии с рядом веществ, выделенных за последнее время как активно воздействующих на кровообращение, можно думать, что этим веществам принадлежит решающая роль в возбуждении дыхательного центра.

Имеются также указания со стороны Холдена и Пултона, что при гипоксии дыхательный центр сенситизируется к кислотам и особенно к углекислоте. Гезел, Кап, Фут подтвердили эту теорию сенситизации ды-

хательного центра. При снижении парциального давления кислорода дыхательный центр становится чувствительным даже к малым количествам CO_2 . Холден обращает внимание на то, что если эта сенсibilизация не наступает, то имеет место смерть от гипоксии. Это повышение чувствительности дыхательного центра к малым количествам CO_2 особенно выявляется у жителей гор при переселении их в местность, находящуюся на уровне моря. При нормальном парциальном давлении кислорода у них быстро развивается одышка. Образуется ли при этом какое-либо специфическое возбуждающее дыхательный центр вещество либо наступает гиперсенсibilизация дыхательного центра к углекислоте, неизвестно, но этим факторам, возможно, принадлежит решающая роль в появлении гипервентиляции, изменении глубины и частоты дыхания при гипоксии, а также в способности задержки дыхания на высотах (Эвинг, Хинсберг). Выявление этих дыхательных симптомов будет варьировать в зависимости от индивидуальных особенностей организма и степени его адаптации к условиям гипоксии.

При гипервентиляции, имеющей место при гипоксической гипоксии, наступает ряд нарушений, связанных с изменением кислотно-щелочного равновесия. Вряд ли есть необходимость доказывать, что при этом имеет место как ацидоз, так и алкалоз, причем преобладание того или другого сдвига будет зависеть от фазы и степени гипоксии. Мнение большинства исследователей сводится к тому, что сдвиг в сторону алкалоза наблюдается при отсутствии адаптации (Баркрофт, Хассельбальх и Линдгард, Гендерсон, Хаггар, Стрельцов, Сиротинин и Тимофеева, Адо, Владимирсов, Дедюлин, Кудрявцев, Оппель, Райко). Питерс и ван Слайк отметили, что гипоксия протекает с понижением CO_2 и последующим повышением рН крови.

С другой стороны, в исследованиях Райфеля (группа Левенгарта) было обнаружено при снижении парциального давления кислорода избыточное образование кислот.

Цунтц и Леви отметили на больших высотах падение резервной щелочности. В исследованиях на вершине Пайк при сдвиге кривой диссоциации оксигемоглобина было установлено накопление кислых радикалов и сни-

жение оснований в крови. Имеются также данные о том, что газовый алкалоз при гипоксической гипоксии переходит в негазовый ацидоз (Г. Е. Владимиров, И. М. Дедюлин, В. В. Стрельцов).

Полученные нами данные показали, что при кратковременном воздействии острой гипоксии (в барокамере при «высоте» 5000—11 000 м) рН как артериальной, так и венозной крови явственно сдвигается в щелочную сторону (А. М. Чарный, С. Э. Красовицкая, П. Е. Сыркина). Далее нами было отмечено, что содержание CO_2 в артерии в одних опытах оставалось в норме, в других — имелось его снижение, а в некоторых случаях даже небольшое увеличение. Венозно-артериальное различие в содержании CO_2 (как для бедренной, так и внутренней яремной вены) увеличено в $1\frac{1}{2}$ —2 раза. Этот факт свидетельствует о несомненной потере организмом большого количества CO_2 по сравнению с нормой. Однако он также говорит и о повышенной выработке CO_2 в первые моменты после воздействия острой гипоксии. Эти данные согласуются со старыми исследованиями Е. А. Карташевского и П. М. Альбицкого.

Взаимоотношение между содержанием CO_2 в крови, выделением бикарбонатов с мочой и снижением альвеолярного напряжения CO_2 изучалось рядом исследователей. В. В. Стрельцов при кратковременном пребывании на умеренных высотах отмечает алкалотический гипервентиляционный синдром, который выражается в резком повышении щелочности мочи с понижением ее титрационной кислотности и аммиака, выделении бикарбонатов с мочой, с возвратом к норме через 1 час по прекращении воздействия.

Однако необходимо отметить, что между альвеолярным напряжением CO_2 и появлением бикарбонатурии нет строгой зависимости. С помощью регуляторного почечного механизма избыточное количество щелочи, возникшей в организме в результате одышки не успевает выделиться, что обуславливает сдвиг рН крови в щелочную сторону.

Таким образом, мы рассмотрели влияние пониженного парциального давления кислорода на три основные системы, участвующие в регуляции кислородного бюджета организма. Для полной характеристики необходимо также учесть его влияние на газообмен и тканевое дыхание.

Что касается газообмена, то в опытах, проведенных в барокамере, Хассельбальх, Линдгард, Холден и др. в условиях длительного пребывания (14 дней) при разрежении, соответствующем высоте 4000—4500 м, не обнаружили повышения газообмена.

В экспериментах на животных Лаубендер при давлении 430—380 мм ртутного столба в течение первых 2—6 часов обнаружил усиление выделения CO_2 на 20—40% при неизменном поглощении кислорода, сменявшееся через 12—24 часа падением выделения CO_2 на 5—30%. Огата на кроликах получил аналогичные результаты.

В условиях пребывания на высотах (полет в аэростате) Цунтц и Шреттер отметили повышение газообмена. Данные экспедиции на Монте-Роза (Фукс и Деймлер, Дуриг, Виоль) указывают на начальное повышение потребления кислорода и выделения углекислоты. Жаке, Штехельн, А. Леви, И. Леви, Цунтц обнаружили повышение газообмена как в покое, так и при работе на высоте 1600—4500 м. По данным экспедиции на Юнгфрау (Кестнер и Шадов), отмечено незначительное повышение газообмена. Во время экспедиции на вершину Пайк (Холден, Гендерсон, Дуглас, Шнейдер, Грольман) наблюдалось повышение газообмена по сравнению с уровнем моря. Сандстрем (1919) в своих исследованиях не обнаружил изменений газообмена на больших высотах.

Таким образом, анализ материала по газообмену приводит к выводу, что в основном первое воздействие острой гипоксии проявляется в повышении газообмена. В этом отношении нельзя согласиться с мнением ван Лира о неизменности газообмена на высотах. Несомненным является реактивное повышение газообмена при пребывании на высоте, которое по мере приспособления к данным условиям исчезает, что подтверждается наблюдениями исследователей (Виоль, Шнейдер и др.). Не получено изменений газообмена на больших высотах только у людей, адаптированных к пребыванию на высоте (Моссо, Дуглас, Холден).

Под адаптацией обычно понимают такое состояние организма, при котором ряд симптомов острой гипоксии смягчается и исчезает. Так, если человек на высоте может чувствовать себя хорошо и выполнять

первичную работу, его считают адаптированным к данным условиям. Адаптация организма к изменившимся условиям начинается с первого момента воздействия пониженного парциального давления кислорода и заканчивается либо болезнью и смертью, либо так называемой акклиматизацией, т. е. полным приспособлением всех систем организма к новым условиям. Разумеется, при адаптации выявляется ряд компенсаторных механизмов со стороны наиболее важных систем (нервной, кровообращения, дыхания и почек). При этом период адаптации характеризуется рядом болезненных симптомов, явных и скрытых от глаза наблюдателя. Поэтому трудно установить, когда этот период может закончиться в каждом отдельном случае: потребуются ли для этого дни или месяцы, так как большую роль при этом играет реактивность организма. С этих позиций кислородный бюджет организма при пребывании на высотах обеспечивается известной суммой реакций со стороны ряда систем.

В ответ на понижение парциального давления кислорода при возросших потребностях на периферии наступает возбуждение нервной системы и в первую очередь дыхательного центра. Наступающая при этом гипервентиляция обуславливает падение напряжения CO_2 в альвеолярном воздухе, что способствует повышению щелочности крови. Выделительные механизмы восстанавливают кислотно-щелочное равновесие (Хассельбальх и Лунсгард), снижают экскрецию аммиака и увеличивают выделение бикарбоната. Выделение бикарбоната с мочой способствует выравниванию наступившего сдвига в сторону алкалоза.

Однако при затянувшемся периоде алкалоза могут развиваться симптомы горной болезни. Имеются наблюдения, что в таких случаях снижение степени алкалоза улучшает состояние организма. Из этих соображений Баркрофт рекомендует физическую нагрузку, Холден — прием хлористого аммония, Адлесберг и Поргес — введение кислого фосфата аммония. Тем не менее до сих пор не найдено средства, с помощью которого удавалось бы отрегулировать состояние кислотно-щелочных соотношений при гипоксической гипоксии.

К первичным ответам на действия высотной гипоксии могут быть отнесены реакции со стороны

кровоотворения и системы кровообращения. Одновременно с возбуждением дыхательного центра имеет место возбуждение костного мозга. Однако чувствительность последнего значительно меньше, чем дыхательного центра, что обусловлено различным парциальным давлением кислорода в этих областях. Наступает усиление гемопоэза. Выявление этого механизма имеет место при первой степени гипоксической гипоксии и наблюдалось авторами при различных типах гипоксии (Бер, Виоль, Цунтц, Буркер, Кирхер, Лакер, Шнейдер). Однако при высотной гипоксии нарастание количества эритроцитов, по-видимому, обусловлено как перераспределением эритроцитов (Кемпбелл, Дельвиг, Колс, Левенгард, Баркрофт, Шеффер и Мур, Шнейдер и Эвенс), так и наступающим сгущением крови. Последний фактор имеет существенное значение и наблюдается при всех типах гипоксии. Механизм его состоит в перераспределении воды и солей в организме при гипоксической гипоксии (А. М. Чарный, С. Э. Красовицкая).

Другие «механизмы адаптации», как, например, значительно выраженная гипертрофия сердца, также не являются обязательными при гипоксической гипоксии. Что касается минутного объема, объема циркулирующей крови, скорости кровотока, то эти механизмы очень быстро включаются при воздействии гипоксической гипоксии, но, по-видимому, мощность их невелика при длительной гипоксии, и учет их влияния представляется затруднительным. Несомненно, все элементы, входящие в понятие «кислородный бюджет», характеризуют реакцию организма на воздействие гипоксической гипоксии, как и проявление адаптации. Среди этих элементов изменение кислородной емкости гемоглобина, содержание кислорода в артериальной крови, артерио-венозное различие в содержании кислорода, а главным образом формы кривой диссоциации оксигемоглобина представляют наибольший интерес и, возможно, являются решающими. По-видимому, гипоксическая гипоксия способствует выявлению различных форм кривой диссоциации оксигемоглобина. Трудно сказать, какое изменение в форме кривой диссоциации оксигемоглобина является первичным: сдвиг вправо или влево. И та, и другая форма как адаптационное приспособление страдает рядом недо-

статков. При сдвиге влево отмечается увеличение артерио-венозного различия в содержании кислорода при снижении градиента и замедление диссоциации. При сдвиге вправо скорость диссоциации оксигемоглобина увеличивается, однако артерио-венозное различие уменьшается.

Третья форма кривой диссоциации нам кажется наиболее удачной формой в периоде адаптации. При этом кривая в своей верхней инфлексии сдвигается влево, а в нижней имеется резкий сдвиг вправо. Градиент при этом не столь резко падает, и артерио-венозное различие в содержании кислорода увеличивается. При возросших потребностях в кислороде эта форма кривой наиболее выгодна: снабжение тканей кислородом происходит при достаточно высоком парциальном давлении.

Процесс постепенной адаптации — слишком многообразное явление, которое не исчерпывается одними изменениями в кислородном бюджете организма, а включает также изменения со стороны целого ряда систем и тканей организма. Подробно с влиянием высотной гипоксии на обмен веществ органов и тканей и изменения их функций можно ознакомиться в монографиях: Н. Н. Сиротинина «Життя на высотах» (1939), ван Лира «Аноксия» (1942) и И. П. Разенкова «Пищеварение на высотах» (1945).

Таким образом, гипоксия, вызванная воздействием высоты, в основном протекает по типу гипоксической гипоксии и характеризуется снижением парциального давления в артериальной крови и рядом нарушений в кислородном бюджете организма. Однако в зависимости от высоты, длительности пребывания на высоте, от характера реактивности организма к явлениям гипоксической гипоксии могут присоединяться симптомы застойной гипоксии, а иногда также элементы анемической и гистотоксической гипоксии.

КИСЛОРОДНЫЙ БЮДЖЕТ ЖИТЕЛЕЙ БОЛЬШИХ ВЫСОТ

Известно, что жители Анд — люди крепкого телосложения, обладающие большой трудоспособностью. Однако отмечено пагубное влияние больших высот на размножение. Так, Монге установил у кошек, подня-

тых на 4500 м, отсутствие герминативного эпителия с заменой сперматогониями клеток Сертоли. Также было указано, что большинство детей испанцев, рожденных в Андах, не остается в живых. Известен факт, что беременные женщины, адаптированные к высотам, для родов спускаются вниз на морской берег.

Эти факты, однако, не касаются коренных жителей Анд. Как установлено Парро, во время последней переписи в Перу частота рождений среди туземных жителей Анд нормальна. Выживаемость и плодовитость можно проследить на метисах первого и второго поколения. В третьем поколении уже отмечалась такая же частота рождений, как на уровне моря. Эти, а также многие другие факты дали возможность сотруднику Интернационального института физиологии Гану высказать следующее предположение. Обычному человеку необходимо пройти длинный путь приспособлений к горным высотам, и все же настоящей акклиматизации не наступает. Иное дело горные жители Анд. Они принадлежат к особому климато-физиологическому варианту человеческой расы, которая, очевидно, выработалась на протяжении многих поколений, элиминируя из своей среды малоприспособленных. Таким образом, у коренных жителей Анд предполагается врожденная акклиматизация к высотам. Но даже при наличии такой акклиматизации эти особые свойства могут теряться, и тогда развивается подострая или хроническая горная болезнь. До настоящего времени отсутствуют сведения о путях развития этого климато-физиологического варианта.

Основной обмен у жителей Анд, по данным Гуртадо, нормален, т. е. такой же, как у людей на уровне моря. Монге, Аст отмечают повышение тонуса вазуса у жителей Анд, которое выявляется брадикардией после физической нагрузки, но в отличие от жителей на уровне моря без субъективных симптомов, даже при замедлении пульса до 50 ударов в минуту. Со стороны дыхательного аппарата всеми исследователями отмечается расширение грудной клетки, повышение жизненной емкости приблизительно на 10% по сравнению с европейцами. При физической нагрузке (40 кг) у них отмечен периодический тип дыхания. Обычным для них является эмфизематозное расширение легких с повышением прозрачности легочных полей и расши-

рением тени гилюса. Частота дыхания выше, чем у жителей на уровне моря. В крови отмечено нормальное содержание билирубина, неизменная вязкость и свертываемость, нормальное значение рН крови.

У туземцев Перу Гуртадо обнаружил снижение содержания гемоглобина при повышении количества эритроцитов. Содержание кислорода в артериальной крови и процент насыщения ее кислородом ниже, чем у людей на уровне моря (80—82%) при нормальной кислородной емкости. Дилл, Тальбо обнаружили уменьшение содержания CO_2 и парциального давления CO_2 .

Монге отмечает, что, несмотря на снижение парциального давления углекислоты, буферная емкость крови у туземцев не отличается от таковой у жителей на уровне моря. Указывают, что у туземцев имеется увеличение миогемоглобина. Барон, Дилл, Эдвардс, Гуртадо относят это явление к разряду тканевых факторов акклиматизации. Этот факт получил также экспериментальное подтверждение. У собак, выросших в Андах, в 2 раза больше миогемоглобина по сравнению с собаками, живущими на уровне моря. Физиологическая сущность этого явления не вскрыта.

На основании имеющихся данных трудно уловить какие-либо существенные отклонения в кислородном бюджете коренных жителей больших высот по сравнению с жителями на уровне моря. Однако несомненно, что существует врожденная акклиматизация к пониженному парциальному давлению кислорода во вдыхаемом воздухе. Доказательством является нормальное существование в Андах (на высоте 3000—5000 м) 12 млн. жителей при отсутствии у них каких бы то ни было симптомов гипоксии. Характерной особенностью этих людей является то, что при патологических условиях у них наступает потеря этой выработанной поколением толерантности к низкому парциальному давлению кислорода с проявлениями всей симптоматики горной болезни.

ГОРНАЯ БОЛЕЗНЬ

В 1932 г. Монге описал болезнь, которая развивается у людей на больших высотах. Симптомы ее были еще ранее описаны Моссо, Баркрофтом, Холденом,

Пристли. Она часто наблюдалась у горных жителей. По Монге, в основном эта болезнь может выявиться в виде двух клинических типов: 1) эритремического симптомокомплекса (при этом течение болезни напоминает болезнь Вакеза); 2) симптомокомплекса тяжелой эмфиземы.

Горная болезнь может проявляться внезапно в зависимости от индивидуальной чувствительности организма к кислородному голоданию. Не существует прямой зависимости между высотой и проявлением горной болезни. Она может также развиваться постепенно, как это наблюдалось многими исследователями у поднимающихся на большие высоты. Такая постепенно развивающаяся картина горной болезни является весьма серьезным заболеванием, ведущим к тяжелым расстройствам. Даже у жителей горных высот, уже акклиматизированных к данным условиям, могут наступить явления горной болезни, вызывающие необходимость спуска вниз.

Понятно, что патогенетически горная болезнь — гораздо более сложное явление, чем острая высотная гипоксия. Несомненно, здесь имеет место и последствие кислородного голодания, и нарушение приспособительных механизмов, регулирующих кислотно-щелочное равновесие, и нарушение функций ряда органов (легкие, почки, эндокринные железы).

Горная болезнь может проявиться в подострой и хронической форме.

При подострой форме этого заболевания отмечается общая усталость, головокружение, склонность к дремоте. Через некоторое время появляется головная боль, отмечается беспокойство и тревожный сон. Субъект становится психически неполноценным. Наблюдается периодический тип дыхания и одышка при напряжении, гиперемия слизистых оболочек глаз, носа, ушей, носовые кровотечения. Отмечается цианоз, неправильный пульс, количество эритроцитов достигает 7 000 000 в 1 мм³ и более. Содержание гемоглобина увеличивается на 10—20%. У одних людей, перенесших эту подострую стадию горной болезни, может наступить акклиматизация с исчезновением этих симптомов. У других подострая форма постепенно переходит в хроническую горную болезнь. При этом сонливость рез

ко выражена, временами больной впадает в состояние комы. Лицо становится пурпурным, почти черным. Конечности переполнены кровью, пальцы утолщаются, могут появиться все признаки сердечной недостаточности. Развиваются тяжелые альгезии, парестезии. Грудная клетка становится эмфизематозной, отмечается резко выраженная одышка. Эта форма горной болезни может рецидивировать, причем тяжесть симптомов последовательно нарастает. Смерть от горной болезни наступает при явлениях геморрагий, сосудистого тромбоза и прогрессирующей сердечной недостаточности.

Описанная картина касается в основном эритремиического типа горной болезни.

При так называемом эмфизематозном типе симптомы акцентируются на дыхательной системе, но в общем картина сводится к нарастающей недостаточности правого сердца.

Патофизиология горной болезни разработана крайне недостаточно. Несомненно, основным этиологическим фактором в развитии этого заболевания является гипоксия. Это положение вряд ли можно оспаривать. Однако в этиологии данного заболевания имеется ряд факторов, которые нельзя не учитывать. Например, Цунтц указывает, что на развитие горной болезни влияет комплекс местных физических условий. Один и тот же симптомокомплекс горной болезни может возникнуть на высоте 3000 м в Альпах или на Кавказе, 4000 м — в Андах и около 7000 м — в Гималаях. Дело, очевидно не только в высоте, а также в комплексе ряда физических условий, которые в этих местностях способствуют развитию горной болезни.

Приступы горной болезни могут выявиться в зависимости от состояния погоды, ветра, снега, льда, от сухости почвы, иррадиации и многих других еще неизвестных факторов. Однако роль этих этиологических моментов еще недостаточно выяснена.

В патогенезе горной болезни нельзя не отметить особо важного значения конституциональных особенностей организма. У некоторых людей первые проявления горной болезни начинаются с депрессивного состояния, при котором один вид или запах пищи вызывает тошноту, рвоту. Баркрофт считает, что рвота наряду со снижением кислотности крови уменьшает возбудимость

дыхательного центра, что и вызывает быстрое появление расстройств дыхания. В качестве лечебного мероприятия он даже рекомендует раннюю физическую нагрузку, повышающую содержание кислот в крови. В некоторых случаях болезни вначале наступает возбуждение, напоминающее алкогольное.

Как полагает Монге, скрытая подострая и хроническая формы горной болезни представляют различную степень адаптации организма. Скрытая форма горной болезни является некоторой степенью адаптации, подострая и острая формы говорят о невозможности приспособиться.

При доброкачественном течении подострой формы больной справляется со своей работой, но чувствует, что он не в состоянии проводить эту работу так, как на уровне моря. Любое незначительное заболевание вызывает и сопровождается резко выраженным утомлением. Выздоровление затягивается. Сопrotивляемость заболеванию крайне ничтожна. Беременность протекает с токсическими явлениями. Часты выкидыши. Наступает бесплодие. В общем состояние неполноценности касается почти всех систем организма. Наблюдается малая способность к физическому и умственному труду, постоянные головные боли, замедленное переваривание, запоры и поносы. Если к этому присоединяются все симптомы, о которых речь шла ранее, при явлениях цианоза, тошноты, рвоты больной не сможет адаптироваться к пребыванию на высоте.

Даже при умеренной работе наступает парадоксальная брадикардия (Тальбо, Дилл, Асг, Червелли). Электрокардиограмма большей частью почти не отличается от нормы. Отмечена синусовая аритмия, снижение вольтажа, укорочение интервала $P-Q$ и обратный зубец T . Объем сердца у человека и вес сердца у собаки больше, чем на уровне моря. Капилляры расширены, артериальное давление повышено. Все тесты на сердечную деятельность дают замедление. Иногда наблюдается пульсация сосудов шеи как признак аортальной недостаточности.

По данным Гуртадо, Гуцман, Барона, имеется высокая степень полицитемии. Отмечается повышение количества ретикулоцитов. Процент насыщения кислородом артериальной крови довольно высокий (90—92), как

и процент насыщения венозной крови. Артерио-венозное различие в содержании кислорода, по данным Аста, мало. Монге также указал, что при подострой горной болезни имеется высокое насыщение кислородом в венозной крови и полагал, что при этом мы имеем дело с явлениями гистотоксии. Явления гистотоксии Монге отмечал, хотя в меньшей степени, и при хронической форме горной болезни. Им было отмечено, что при переселении этих больных в местность на уровне моря в восстановительном периоде еще долго обнаруживается пониженное потребление кислорода тканями.

Таким образом, наиболее существенным признаком при подострой форме горной болезни является измененная способность тканей утилизировать кислород. Характер же гипоксии при этом представляет своеобразную комбинацию гипоксического типа гипоксии с гистотоксическим.

Хроническая горная болезнь. Монге с сотрудниками описали различные формы хронической горной болезни. В одних случаях доминировал легочный фиброз с ярко выраженной эмфиземой, в других — картина с эритремическими проявлениями. Отмечены были также неврологические и психопатические формы горной болезни. Монге описывает следующую клиническую картину эритремической формы горной болезни: лицо лунцового цвета, при напряжении синеет; распространено расширение кровеносных сосудов, склеры гиперемированы, глаза полужакрыты отеками синеватыми веками. Кожа сухая, на конечностях влажная. Вздутые ногти напоминают вставленное часовое стекло. Отмечается резкая слабость с частыми обморочными состояниями, рвотой. Зрение туманно. Жалобы на боль в конечностях, поясничной области, суставах, сухожильных соединениях. Часты парестезии, варьирующие по своему типу и локализации: то в виде неприятного ощущения жара, то воды, льющейся на спину, то ползания мурашек, булавочных уколов. Совершенно изменяется психика больного. Это состояние можно назвать полным нервным истощением.

Грудная клетка расширена. Наблюдаются рецидивирующие пневмонии с кровохарканьями. При прогрессировании заболевания может обнаружиться недостаточность сердца. Размеры селезенки увеличены. В кро-

ви отмечается истинная полицитемия, резко выраженный лейкоцитоз, понижение свертываемости. В моче белок, кровь.

Гуртадо, Тальбо, Аст обнаружили снижение насыщения кислородом артериальной крови до 75%, содержание CO_2 — до 25 v%. Объем клеточных элементов крови уменьшен, количество плазмы увеличено. Было также отмечено при низком насыщении артериальной крови высокое насыщение кислородом венозной крови (Аст). Таким образом, и при хронической горной болезни утилизация кислорода тканями снижена. При переезде таких больных в местность, находящуюся на уровне моря прежде всего отмечается увеличение артерио-венозного различия в потреблении кислорода. Это позволяет сделать заключение, что при хронической горной болезни феномен гистотоксии играет видную роль.

При эмфизематозном типе хронической горной болезни преобладают легочные симптомы: грудная клетка бочкообразна, жизненная емкость снижена, имеют место недостаточность кровообращения и постоянные бронхиты с одышкой при минимальном напряжении, часто наблюдается кровохарканье.

Гуртадо у туземцев в возрасте 50 лет наблюдал резко выраженный склероз легочных сосудов, который протекает с явлениями гистотоксии. В этом отношении интересны наблюдения Монге, отметившего эффект кислородной терапии при раннем ее применении. При дальнейшем прогрессировании болезни кислородная терапия эффекта не дает, и больной погибает при пребывании даже на небольших высотах.

Патогенез горной болезни сложен и до сих пор не может считаться выясненным. Ряд исследователей отмечает, что для выявления симптомов горной болезни необходима комбинация физической усталости, недостаточности питания и ряда конституциональных факторов при обязательном этиологическом моменте снижения парциального давления кислорода во вдыхаемом воздухе.

Моссо в своей теории «акапнии» решающую роль в развитии горной болезни приписывал обеднению организма CO_2 и наступающему при этом алкалозу. Факты, обнаруженные Моссо, многократно подтверждены (Дилл, Эдвардс, Рабинсон). Было также доказано, что

в условиях разреженной атмосферы CO_2 быстрее уходит из организма. Известно также, что снижение парциального давления CO_2 в артериальной крови ухудшает отдачу кислорода тканям. Иначе говоря, противопоставить так называемую «теорию акапнии» классическим положениям Бера о роли парциального давления кислорода вряд ли представляется целесообразным, так как оба эти процесса протекают одновременно и находятся в теснейшей взаимозависимости в своем воздействии на кислородный бюджет органов и тканей.

Келлас и Кенуэй среди ведущих факторов в патофизиологии горной болезни отмечают комбинацию гипоксии, алкалоза и неспособности почек успевать в элиминации избытка щелочей из организма. Мы уже указывали, что функция почки в отношении элиминации щелочей при гипоксических состояниях всегда запаздывает и выделение бикарбоната замедляется. Поэтому несомненно, что роль кислотно-щелочных соотношений при гипоксии является фактором большой важности в процессах приспособления организма к этим условиям. Неспособность регулировать кислотно-щелочной баланс приводит к тяжелым последствиям.

Необходимо также указать, что все попытки, направленные к воздействию на механизм этой регуляции, не имели успеха.

В патогенезе горной болезни, несомненно, самое большое значение имеет быстрое выявление гистотоксии. Гуцман, Барон, Дилл, Эдвардс, Тальбо и Дилл считают, что способность утилизировать кислород при горной болезни резко снижена и поэтому тканевая гипоксия преобладает над транспортной. Это находит свое подтверждение в нарастании миогемоглобина при адаптации и акклиматизации (Ротта, Мерино, Понс, Гуртадо).

Имеются указания, что немалая роль в развитии горной болезни принадлежит кортико-адреналовой системе. Армстронг отмечает, что довольно часто синдром горной болезни напоминает симптоматику аддисоновой болезни.

Таким образом, в патогенезе горной болезни до сих пор нет единой обобщающей идеи и фактов, позволяющих судить, как наступает и развивается горная болезнь. К ведущим элементам патогенеза могут быть отнесены: понижение парциального давле-

ния кислорода в крови общего или регионарного порядка, гипервентиляция с последующим нарушением кислотно-щелочного равновесия (акапния) и развитие гистоксии при наступившем истощении нервной системы.

Глава III

ЗАБОЛЕВАНИЯ С ПРЕОБЛАДАНИЕМ ГИПОКСИЧЕСКОГО ТИПА КИСЛОРОДНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

К заболеваниям, в клинической картине которых имеет место доминирование гипоксической гипоксии, относятся: крупозная пневмония и бронхопневмония, эмфизема, пневмосклероз, токсический отек легких и др.

Синдром кислородной недостаточности, развивающийся при поражениях органов дыхания, является, несомненно, более сложным по клинической картине и механизму своего возникновения, чем высотная гипоксия.

КРУПОЗНАЯ ПНЕВМОНИЯ И БРОНХОПНЕВМОНИЯ

Развитие гипоксической гипоксии при крупозной пневмонии и бронхопневмониях различного генеза обусловлено нарушением в легких оксигенации венозной крови. Наиболее существенными причинами этого являются:

1. Нарушение нервной регуляции в легких и бронхах в связи с развитием дистрофических изменений в нервном аппарате их, особенно в чувствительных нервных волокнах.

2. Нарушение легочной вентиляции вследствие поверхностного учащенного дыхания.

3. Изменения бронхиальной проходимости со спазмом мелких бронхов и бронхиол или закупоркой их просветов слизью, отечной жидкостью, накопление экссудата в полостях альвеол, образование клеточных инфильтратов вокруг бронхов, кровеносных сосудов и в межальвеолярных перегородках.

Нередко следствием этого может быть выключение из акта дыхания значительной части легочной поверхности, иногда целых долей легких.

4. Нарушение кровообращения в системе легочной артерии в связи с изменением нервной регуляции, сдавлением кровеносных сосудов, особенно мелких, отеком жидкостью, клеточными воспалительными элементами и др., развитием воспалительных изменений в стенках кровеносных сосудов.

5. Нарушение нормальных функциональных соотношений между вентиляцией и циркуляцией в легких.

6. Повреждение белково-липидной структуры альвеолярных стенок различными вредоносными факторами, имеющими место при пневмонии, и затруднение вследствие этого диффузии кислорода из альвеол в кровь.

7. Образование метгемоглобина под влиянием токсинов пневмококков.

8. Рефлекторное увеличение потребления тканями кислорода вследствие развивающейся гипоксии.

Естественно, все перечисленные факторы имеют различный удельный вес в различных случаях воспалительных поражений легких и у различных больных. Например, при лobarной пневмонии в стадии красного опеченения ограниченный участок плохо аэрируется, так как бронхиолы и воздушные пространства закупорены слизью, а стенки альвеол покрыты экссудатом. Здесь можно наблюдать два вида недостаточной оксигенации: 1) когда кровь проходит через зону с ухудшенными условиями аэрации, но еще проходимыми сосудами. При этих условиях кровь проникает в левое сердце неартериализованной с низким содержанием кислорода, снижая тем самым насыщение им общей артериальной крови. Однако при ограниченном участке поражения при отсутствии поверхностного дыхания гипоксемия будет незначительно выражена; 2) при сером опеченении сосуды в пораженном очаге облитерируются, рефлекторно наступает ускорение кровотока в неуплотненных участках легкого и в силу этого может наступить небольшая артериальная гипоксемия.

При наличии сливных пневмонических очагов, как при бронхопневмонии, анатомические изменения почти не отличаются от стадии красного опеченения, когда облитерация сосудов не имеет места. Однако ввиду массивности поражения легочной ткани большое количество венозной крови примешивается в неартериализованную.

лизированном виде к общему артериальному току. Таким образом, гипоксия при пневмонии представляется прежде всего как артериальная гипоксемия, и с этой точки зрения пневмония рассматривалась многими исследователями (Н. А. Куршаков, Н. Н. Савицкий, Л. П. Иванов, Н. А. Трегубов).

Артерио-венозное различие в содержании кислорода при пневмонии неизменно (от 3 до 5 об. %). Часто имеет место цианоз, что позволяет сделать вывод о повышении содержания редуцированного гемоглобина. Стэди, однако, отметил, что в тяжелых случаях артерио-венозное различие в содержании кислорода было увеличено, но клинических явлений застоя не отмечалось. Недонасыщение в артериальной крови при пневмонии в среднем достигало 25%; в некоторых случаях — 40%. Приходится, однако, отметить, что артериальная гипоксемия имела место только в случаях сливной бронхопневмонии.

Когда пневмонический процесс ограничивается одним участком, как при типичной лobarной пневмонии, цианоз незначительно выражен или отсутствует вовсе. Имеется притупление, бронхиальное дыхание и небольшое количество хрипов в ограниченном участке. При этом типе уплотнения к аэрированной крови примешивается очень мало или вовсе не примешивается неартериализированной крови.

Когда же образуются рассеянные очаги бронхопневмонии, распространенный бронхит с перибронхиальной пневмонией и отеком, физикальные данные изменяются. К первоначальному участку притупления присоединяются участки жесткого дыхания, большое количество грубых влажных хрипов с одной или двух сторон, что указывает на наличие отека, уплотнения и пневмонической инфильтрации. Альвеолы заполнены экссудатом, бронхиолы полностью закрыты. Достаточная вентиляция затруднена. В результате наступает гипоксемия.

Л. П. Иванов и Н. А. Трегубов при крупозной пневмонии также наблюдали артериальную гипоксемию. Недонасыщение артериальной крови кислородом при этом достигало 15—20%; в легких случаях артериальная гипоксемия отсутствовала.

Стэди пытался установить на основании изученных им случаев пневмонии определенную зависимость между

степенью недонасыщения кислородом артериальной крови и летальным исходом заболевания. Он считал, что при недонасыщении артериальной крови кислородом в 30% случаи выздоровления могут явиться только исключением. Однако Л. П. Иванов и Н. А. Трегубов указывают, что при 30% недонасыщения артериальной крови возможно выздоровление.

Бингер, Броун, Береч уделяют большое внимание ускорению кровотока через неуплотненные аэрируемые участки легочной ткани. В силу кратковременной аэрации крови наступает артериальная гипоксемия. Так как при пневмонии минутный объем сердца не снижен, то авторы полагают, что ток крови через неблокированные участки легочной ткани ускорен, и приходят к выводу, что основной причиной артериальной гипоксемии является ускорение кровотока в неаэрированных участках легкого. В экспериментах на собаках при создании артериальной гипоксемии ими также получено ускорение кровотока. Однако условия циркуляции крови в малом круге и комбинация отношений между вентиляцией отдельных участков легочной ткани и кровообращением значительно сложнее, чем это представляется при объяснении артериальной гипоксемии ускорением кровотока в легких.

Проведенные в нашей лаборатории исследования (Г. Е. Сыркина) газового состава крови в правом сердце и бедренной артерии в ранних стадиях легочного отека показали, что артерио-венозное различие в содержании кислорода по пути прохождения крови через малый круг не только не уменьшается, но либо остается в норме, либо повышается. Это значит, что при данной патологии почти сохранились основные условия циркуляции и аэрации крови в малом круге, имевшие место до патологии. Холденом, Н. Н. Савицким и Н. А. Трегубовым высказано положение, что при спокойном дыхании вентиляция сравнительно ограниченных участков легких объясняется наличием участков физиологического ателектаза.

Н. Н. Савицкий приходит к выводу, то «в нормальных условиях должны существовать какие-то регуляторные механизмы, которые поддерживают определенные соотношения в распределении крови в легких в зависимости от состояния их вентиляции».

Предполагают, что регулирование кровоснабжения в малом круге осуществляется с помощью раскрытия резервных капилляров и связанной с ним разгрузки правого желудочка. При этом происходит расширение кровеносного русла и увеличение контакта крови с альвеолярным воздухом. Однако, несмотря на часто приводимые доказательства в пользу наличия этого механизма, фактических данных об этом механизме очень мало. Гораздо более вероятно, что эти соотношения между кровью и альвеолярным воздухом устанавливаются центральной нервной системой и зависят от ряда локальных рефлекторных механизмов, интимно связанных с дыхательным центром.

Экспериментально было установлено, что решающая роль принадлежит изменениям дыхания. При изменении последнего легкие ритмически растягиваются, изменяется напряжение органа. Микроскопическая картина альвеолярной стенки показывает, что при инспираторном увеличении альвеолярного пространства расположенные в стенках альвеол змеевидной формы кровеносные сосуды растягиваются, причем это отражается и на прекапиллярах. При спадении легкого прекращается напряжение легочных сосудов, и они укорачиваются. Ток жидкости в малых и мельчайших сосудистых веточках линейно уменьшается, и условия аэрации резко ухудшаются. Таким образом, более вероятно, что в создании артериальной гипоксии при легочной патологии имеет место воздействие на нервный тонический компонент дыхательной системы с последующим вовлечением дыхательного центра и возникновением поверхностного дыхания. Таким образом, артериальная гипоксемия возникает вследствие расстройства локального нервного аппарата и поддерживается центральной нервной системой в процессе развития патологии.

Рефлекторные нарушения деятельности дыхательного центра при воздействии боевых отравляющих веществ описаны подробно в работах Майера, Маня, Плантефоля. Они показали, что раздражение дыхательного центра теснейшим образом связано с нарушением циркуляции и газообмена и является самым ранним элементом в течении и развитии интоксикации. Н. Н. Савицкий назвал эту начальную стадию кислородной недостаточности гипоксемией рефлекторного периода.

При такой сложной патологии, как пневмония и бронхопневмония, нельзя, конечно, не считаться с нарушением проходимости альвеолярной стенки вследствие набухания эндотелия легочных капилляров, что, по Брауэру, носит название пневмоноза. Однако выше уже было указано, что в создании артериальной гипоксии это может иметь значение только в случаях сливного распространения пневмонических очагов. Н. Н. Савицкий путем расчетных данных показал, что толщина стенки альвеолярного капилляра должна увеличиться приблизительно в 30 раз для того, чтобы она могла оказать реальное влияние на возникновение артериальной гипоксемии.

Наши исследования показали, что развитие артериальной гипоксемии не идет в соответствии с нарушением проницаемости капиллярной стенки даже при токсическом отеке легких, при котором патология легочной ткани нарастает с исключительной быстротой. Тем менее вероятно категорическое утверждение Эплингера о том, что артериальная гипоксемия есть следствие пневмоноза в неповрежденных воспалительным процессом отделах легких.

Несомненно, наличие массивных непроходимых для воздуха очагов уплотнения не способствует созданию артериальной гипоксемии так же, как и примесь неаэрированной крови при красной гепатизации, но решающим моментом является нарушение аэрации в пораженных отделах легкого, обусловленное расстройством местной и центральной иннервации.

Однако эти данные о роли нервной системы при пневмоническом процессе не объясняют, почему так рано наступает затруднение в диффузии кислорода и артериальная гипоксемия. Несомненно, большое значение имеет ряд гуморальных веществ типа гистамина, освобождаемых легочной тканью уже в самом начале развития воспалительного процесса, их концентрация и характер взаимодействия с антигистаминовыми веществами.

При пневмонии учащенное поверхностное дыхание — обычное явление. Этот тип дыхания может быть обусловлен плевральными болями, но большей частью причины этого поверхностного дыхания имеют рефлекторную природу вследствие повышения чувствительности

афферентных окончаний вагуса в альвеолярной стенке (Бест) или всего нервно-тонического аппарата легкого. Инспираторные движения заканчиваются до окончания полной экскурсии легких. Наступающая артериальная гипоксия совпадает со снижением парциального давления O_2 . Это в свою очередь поддерживает раздражение дыхательного центра и создает условия для локального рефлекса в легких, что способствует учащению поверхностного дыхания и ухудшению легочной вентиляции. Таким образом, между поверхностным дыханием и гипоксемией создается определенная взаимосвязь. Кроме легочной патологии, поверхностное учащенное дыхание встречается при ряде нервных состояний: истерии, неврастении, энцефалите и др. Следовательно, и при этих заболеваниях в случае поверхностного дыхания должна иметь место артериальная гипоксемия. При вовлечении в процесс бронхов, при бронхитах поверхностное дыхание отсутствует, и артериальная гипоксемия не имеет места.

Что касается кислородного бюджета, то при лobarной пневмонии кислородное насыщение артериальной крови колеблется от нормальной его величины до 70%. Когда насыщение кислородом артериальной крови падает ниже 85%, начинают проявляться многие симптомы гипоксической гипоксии. Мозговые симптомы возникают при насыщении ниже 75%. Л. П. Иванов и Н. А. Трегубов описывают два случая пневмонии, когда степень насыщения артериальной крови кислородом снизилась до 30%. После кризиса при крупозной пневмонии (примерно на 2—3-й день) процент насыщения крови кислородом начинает возрастать и может достичь нормы. При бронхопневмонии обычно имеется более высокая степень кислородного недонасыщения. Кислородная емкость крови при крупозной пневмонии в абсолютных величинах не изменяется. Изменения же, если они имеют место, связаны с феноменом разжижения — сгущения крови.

Л. П. Иванов и Н. А. Трегубов отметили снижение кислородной емкости при тяжелых формах крупозной пневмонии, достигающее своего наивысшего предела перед кризисом. Так как большей частью при этих состояниях имеется цианоз, то можно было бы предположить наличие в крови метгемоглобина. Косвенные указания

на такую возможность имеются в работах Бутерфильда и Пибоди, которые показали, что пневмококки *in vitro* способствуют образованию метгемоглобина в крови. Однако никем из авторов этот факт *in vivo* не был подтвержден, в том числе Л. П. Ивановым и Н. А. Трегубовым. Последние предполагают, что изменение емкости обусловлено «изменением молекулярной агрега-

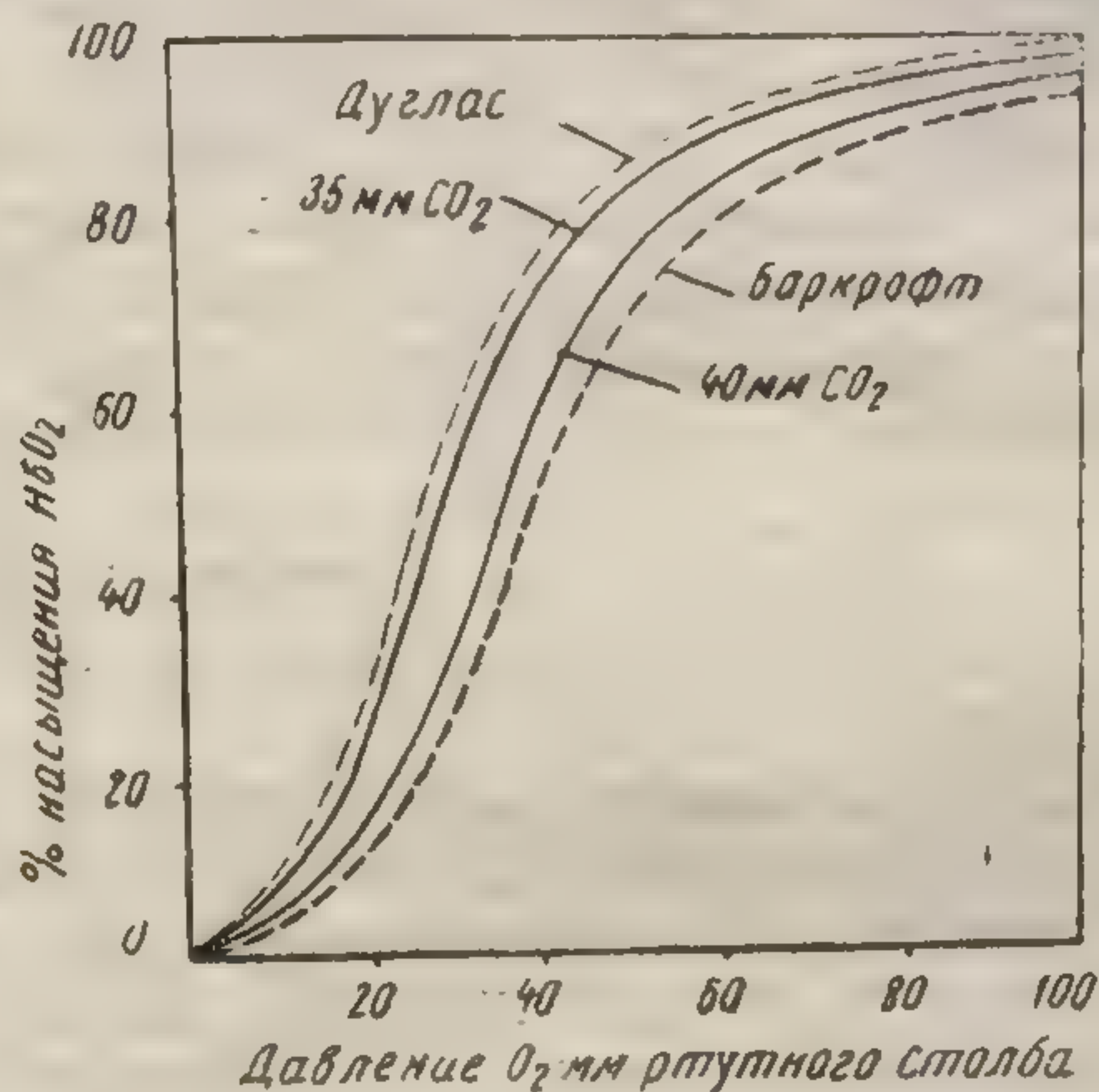


Рис. 18. Кривые диссоциации оксигемоглобина при бронхопневмонии (по Микинсу и Девису).

ции гемоглобина». Это соображение нуждается в конкретизации и объяснении его механизма. В случаях легких и средней тяжести изменения кислородной емкости крови не отмечалось.

По данным Микинса и Девиса, кривые диссоциации оксигемоглобина при пневмонии представляют незначительные отклонения от нормы (рис. 18). Эти данные не вполне доказательны, так как кривая, построенная авторами по средним данным, была получена у больных с высокой температурой при парциальном давлении CO_2 35 мм ртутного столба. Между тем при повышении температуры отмечается отклонение кривой диссоциации оксигемоглобина вниз, а снижение парциального давления CO_2 способствует сдвигу ее вверх и очень трудно установить результирующую этих двух антагонистически направленных влияний. Эти же авторы показали, что

кривая диссоциации HbO_2 в одном случае бронхопневмонии, полученная при парциальном давлении CO_2 35 мм, была снижена по сравнению с нормой. Другая кривая, построенная при парциальном давлении 40 мм, была сдвинута вверх.

Микинс приходит к выводу, что кривая диссоциации HbO_2 при бронхопневмонии сдвигается вверх. Иначе говоря, имеет место ухудшение диссоциации HbO_2 . Конечно, эти выводы спорны, особенно если принять во внимание сложность учета роли температурного фактора. По этому поводу Микинс указывает, что «появление кислородного голодания, особенно в комбинации с лихорадкой, считается наиболее опасным. Может не быть одышки, болей, скорее приятное ощущение звона и наркоз. Полубредовое состояние, кома и смерть наступают без борьбы» (цит. по Петерсу и ван Слайку).

Ван Слайк считает, что лихорадка препятствует развитию адаптации.

Ввиду особой важности температурного фактора и его влияния на направление кривой диссоциации оксигемоглобина приводим экспериментальные данные, полученные нами при изучении кривой диссоциации HbO_2 при лихорадке. Еще Гюфнер и Бер в опытах с растворами гемоглобина показали, что повышение температуры снижает сродство гемоглобина к кислороду и наоборот. Ими установлено, что роль этого фактора выявляется при низком парциальном давлении O_2 . По данным Мацеля и Селискар, полученным ими в лаборатории Баркрофта, повышение температуры, как и снижение концентрации водородных ионов, обуславливает снижение кривой диссоциации оксигемоглобина. Почти без всяких экспериментальных данных считается общепринятым, что при патологических состояниях, сопровождающихся лихорадкой, повышение чувствительности гемоглобина человека к температуре выражается в снижении сродства его к кислороду (Литарчек и Динишюту).

Лихорадка в наших опытах у собак вызывалась подкожным введением динитрофенола. Как правило, подъем температуры начинался через час, максимум подъема наступал через 3—4 часа, достигая $44,8^\circ$, что составляло повышение на $5,5^\circ$ против исходной температуры. При максимальном подъеме температуры в большинстве

случаев имело место снижение содержания кислорода в артериальной крови. По мере развития лихорадочного процесса содержание кислорода в венозной крови снижалось, причем максимум снижения достигался к моменту максимального подъема температуры. С первого момента возникновения лихорадочного процесса гипоксия носит характер артериальной гипоксемии.

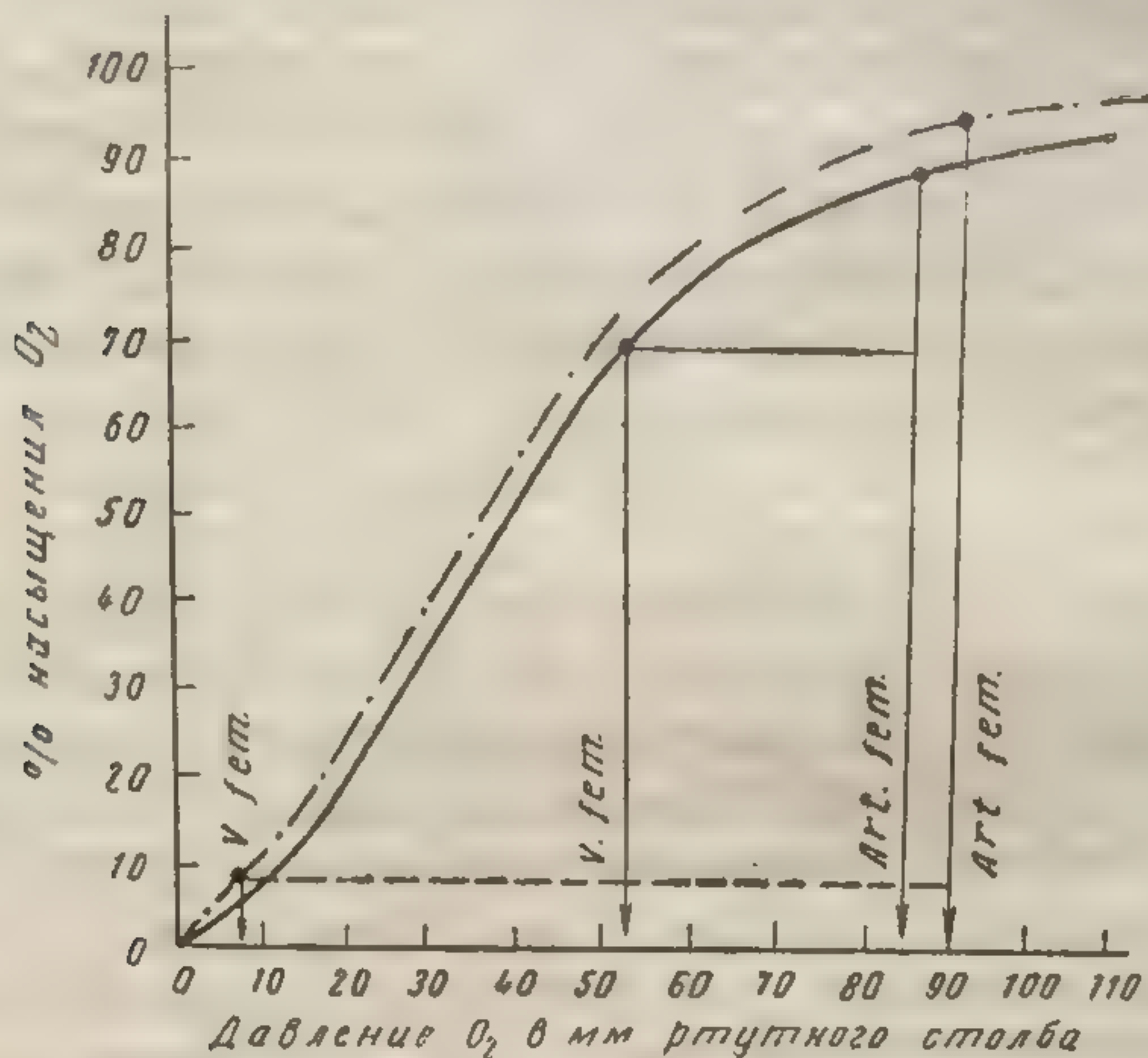


Рис. 19. Кривая диссоциации оксигемоглобина при токсической лихорадке.
 — норма; — . — . лихорадка.

Однако в дальнейшем при нарастании артерио-венозного различия в содержании кислорода гипоксия приобретает характер застойной. Как показывает рис. 19, форма и направление кривой диссоциации отличается от обычной S-образной кривой. Она располагается кверху и влево от нормальной кривой. Ее нижняя инфлексия на значительном расстоянии теряет свою S-образность. Можно полагать, что диссоциация оксигемоглобина при такой форме кривой явственно затруднена по сравнению с нормой. Капиллярный градиент уже с самого начала развития лихорадочного процесса представляется увеличенным и большая его часть располагается в нижней инфлексии. Это позволяет считать, что диссоциация оксигемоглобина происходит при низком парциальном давлении кислорода. Приведенные данные

находятся в соответствии с данными Микинса и Девиса, что кривая диссоциации HbO_2 при бронхопневмонии с лихорадкой представляет картину ухудшенной диссоциации HbO_2 и что, вероятнее всего, при этой форме мы имели комбинацию гипоксической гипоксии с гипоксией застойного типа.

В сдвиге кривой диссоциации HbO_2 влево, несомненно, важная роль принадлежит CO_2 . По данным Микинса и Девиса, содержание CO_2 в артериальной крови снижается в среднем на 15%. Щелочной резерв нормален или слегка снижен; рН крови в некоторых случаях отклонен в щелочную сторону. При бронхопневмонии имеется задержка CO_2 в крови, в результате чего отмечается увеличение бикарбонатов в плазме. По данным Л. П. Иванова и Н. А. Трегубова, в большинстве описываемых ими случаев пневмонии содержание CO_2 в артериальной крови было выше нормы. Бингер и Гастингс находили нормальное содержание углекислоты в крови. Штрауб указывает на повышенное ее содержание. Эта пестрота полученных данных по содержанию CO_2 в крови при пневмонии объясняется скорее всего разнообразием клинического материала при отсутствии уточнения периода и распространения процесса в легких. Выделение CO_2 из организма при пневмонических процессах зависит от соотношения количества задержанной CO_2 в плохо вентилируемых участках легкого и количества выделенной в процессе гипервентиляции. У больных с лobarной пневмонией количество выделенной CO_2 может превышать количество задержанной. В результате наблюдается снижение CO_2 в артериальной крови. При бронхопневмонии может иметь место большая задержка CO_2 в плохо вентилируемых участках легких и поэтому содержание CO_2 в крови превышает норму.

Необходимо подчеркнуть, что острая кислородная недостаточность, развивающаяся в организме больных пневмонией, отягощает течение патологического процесса прежде всего тем, что нарушает функцию центральной нервной системы. В результате расстраивается нервная регуляция функций внутренних органов, в том числе регуляция сердечно-сосудистой системы, нарушаются компенсаторные механизмы, направленные на борьбу с болезнью, затрудняется процесс выздоровле-

ния и др. Расстройство обмена веществ в результате гипоксии ведет к развитию в организме ацидоза с накоплением в крови молочной кислоты, кетоновых тел и др.

Нередко и после так называемого клинического выздоровления больных в легких у них длительное время обнаруживаются рентгенологически остаточные воспалительные явления. Нарушение нервной регуляции легких при пневмонии иногда может иметь место и после выздоровления в виде повышенной реактивности легочной ткани к действию различных раздражителей. У таких больных наблюдаются повторные пневмонии, а затем нередко развивается пневмосклероз.

ЭМФИЗЕМА

В патогенезе эмфиземы существенную роль играют два фактора: снижение эластичности легочной ткани и расширение альвеолярных полостей. Уменьшение легочной эластики приводит к тому, что легкие при выдохе нормально не спадаются, а остаются в растянутом состоянии. С течением времени наступает потеря эластичности легочной ткани. Таким образом, выдох перестает быть актом пассивным, так как для его осуществления необходимо активное участие дыхательной мускулатуры. В результате растяжения наступает атрофия межалвеолярных перегородок и слияние соседних альвеол в пределах доли в широкое воздушное пространство, что приводит к уменьшению общей легочной поверхности. К тому же многие капилляры под влиянием того же процесса облитерируются, а капиллярные стенки в функционирующих альвеолах уплотняются. Указанные изменения легочной ткани при эмфиземе, несомненно, создают условия, затрудняющие диффузию кислорода в кровь.

О кислородном бюджете при эмфиземе известно следующее. Многие исследователи отмечают, что насыщение кислородом артериальной крови снижено до 85%. Напряжение CO_2 в альвеолярном воздухе — 50—60 мм ртутного столба. Содержание CO_2 в артериальной крови соответственно высокое. Параллельно этому идет повышение щелочного резерва. Кроме изложенного, играет роль уменьшение жизненной емкости легких на

20—60%. Количество остаточного воздуха в 3 раза превышает его содержание в норме. Количество дополнительного воздуха снижено.

По мнению Беста и Тэйлора, в недостаточной аэрации крови при эмфиземе немалое значение имеет нарушение механизма заключительной фазы вдоха, обуславливающей перемешивание воздуха в легких. По Христи, нарушение аэрации обусловлено тем, что внутригрудное давление не распределено равномерно на все легкое, в результате чего снижается вентиляция функционирующих альвеол.

Имеются также попытки связать нарушения аэрации при эмфиземе с состоянием возбуждения центральной нервной системы. Однако гораздо более вероятно, что в развитии эмфиземы и бронхиальной астмы существенное значение имеет освобождение легочной ткани гистамина. Как известно, гистамин в легочной ткани находится в больших количествах. Но, будучи связан с клетками, остается неактивным. Освобождение гистамина и поступление его в плазму активирует его. При этом по отношению к бронхоспазму и расширению бронхов было экспериментально установлено (Дотребанд), что аэрозоль гистамина в слабых концентрациях является расширителем для бронхов, в то время как большие его концентрации являются бронхоконстрикторным веществом. Допустимо предположить, что при бронхиальной астме имеет место постоянное накопление гистамина в легочной ткани. Будучи заключен в клетках, он является неактивным и тем самым не способствует образованию гистаминазы, обуславливающей его разрушение. Освобождение гистамина из клеток и проникновение его в плазму вызывают появление фермента гистаминазы. Астматический приступ, возможно, обязан своим происхождением быстрому освобождению большого количества гистамина легочной тканью.

Скорость поступления гистамина столь велика, что не компенсируется адекватным образованием гистаминазы. В результате наступает бронхоспазм и резкое затруднение диффузии кислорода. Понятно, что введение больным астмой малых доз гистамина в предастматическом периоде может явиться лечебным мероприятием, так как оно будет способствовать образованию гистаминазы, которая будет купировать действие посту-

пающих количеств гистамина. При эмфиземе же можно полагать, что освобождение гистамина из легочной ткани происходит в малых количествах, а это приводит к постоянному расширению бронхиол с последующей гибелью эластики. Внеклеточное накопление гистамина не отмечается ввиду постепенного его разрушения имеющейся в распоряжении гистаминазой.

Сложные соотношения между освобождением, накоплением и разрушением гистамина и антигистаминовых веществ имеют, по-видимому, существенное значение при пневмосклерозах и легочном отеке.

Наиболее полное представление о характере кислородного бюджета организма можно было бы получить при изучении кривых диссоциации оксигемоглобина крови у больных эмфиземой. К сожалению, эти материалы весьма немногочисленны.

По данным Микинс и Девис, кривая диссоциации HbO_2 у больных эмфиземой, полученная при парциальном давлении CO_2 40 мм ртутного столба, смещена вверх и влево (рис. 20). Это смещение резко превосходит тот сдвиг, который наблюдается при бронхопневмонии. Кривая диссоциации HbO_2 , построенная при парциальном давлении CO_2 60 мм (при этом учитывалась большая задержка CO_2 в альвеолярном воздухе), оказалась несколько сниженной по сравнению с предыдущей кривой, но все же расположена выше нормальной. Таким образом, о повышении кривой можно говорить, как о реальном факте. Этот феномен обычно объясняют следующим образом. Хлориды крови, плазмы и эритроцитов снижены. Уменьшение содержания хлора в эритроцитах вызывает внутриэритроцитарный алкалоз, способствующий сдвигу кривой диссоциации HbO_2 вверх и влево, несмотря на большую задержку CO_2 в крови.

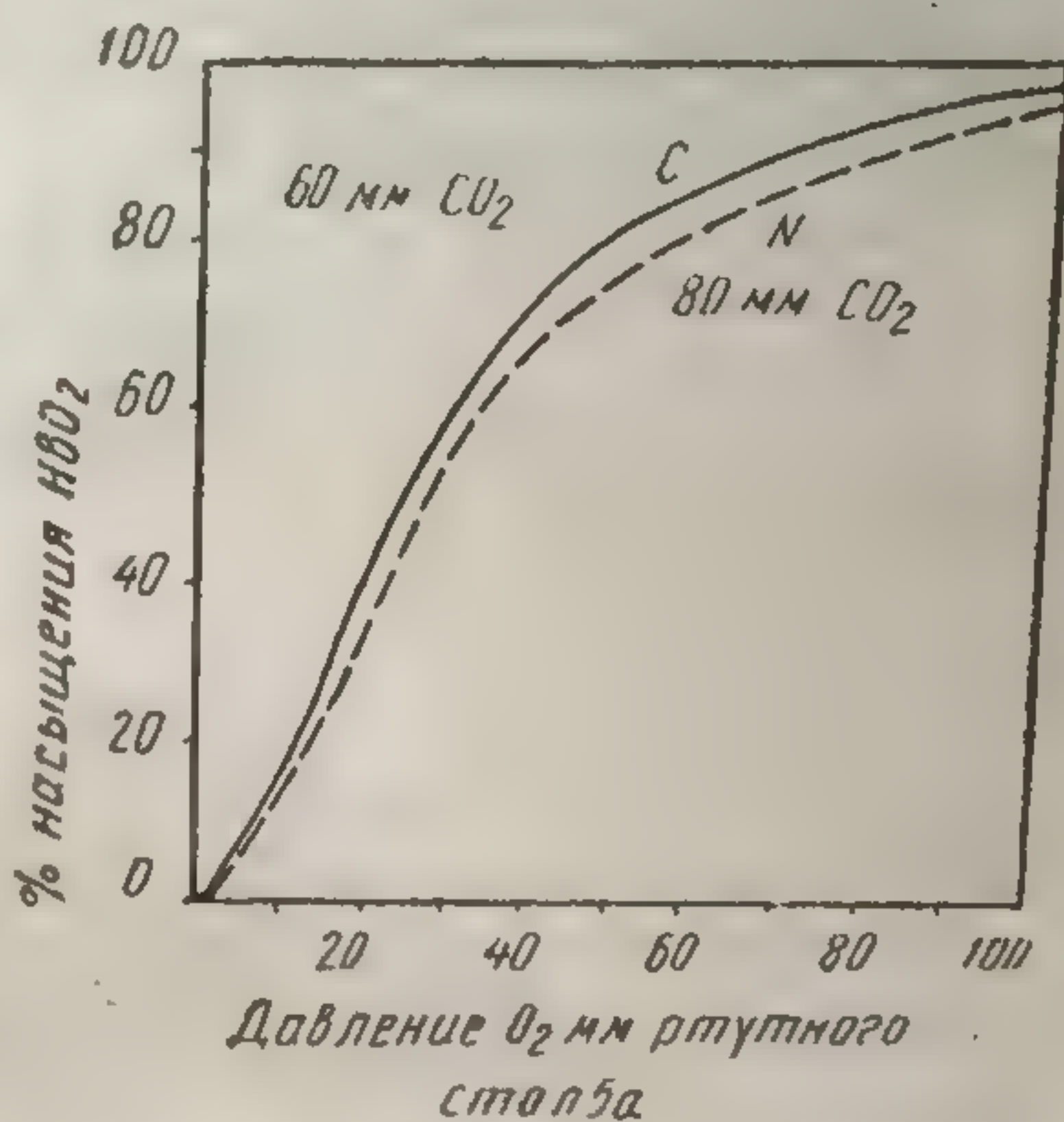


Рис. 20. Кривая диссоциации оксигемоглобина при эмфиземе. N — норма; C — эмфизема.

Все изложенное выше относительно основных, наиболее ярко выраженных клинически форм гипоксической гипоксии показывает, насколько скудны имеющиеся в нашем распоряжении данные для суждения о кислородном бюджете организма при этих состояниях. Имеются разрозненные и немногочисленные исследования газов крови, не позволяющие сделать заключение о дыхательной функции крови при этих важнейших патологических состояниях организма. В ряде исследований при легочной патологии имеются данные о кислородной емкости и степени насыщения гемоглобина кислородом, но отсутствует анализ кривой диссоциации HbO_2 , учет ее производных, точные данные о состоянии CO_2 , его транспорте, что не дает законченного представления о состоянии кислородного бюджета организма в этих условиях. В основном при этих патологических состояниях нет единой формы приспособления организма и в зависимости от интенсивности и фазы развития данного патологического состояния вырабатывается тот или иной вид реактивного ответа организма, что находит отражение в ходе кривой диссоциации в изменении ее формы и направления. И в этом отношении варианты кривых диссоциации, по-видимому, отличаются многообразием ее проявлений, которое было отмечено при высотной гипоксии.

ПНЕВМОСКЛЕРОЗ

Пневмосклероз является довольно распространенным и тяжелым заболеванием, в картине которого одно из центральных мест занимает хроническая, постепенно нарастающая кислородная недостаточность, преимущественно гипоксического типа.

Причиной развития гипоксии при пневмосклерозе является прогрессирующая фиброзная деструкция всех элементов органов дыхания — нервных приборов легких, легочной паренхимы бронхов, кровеносных и лимфатических сосудов и соединительной межуточной ткани.

Эти изменения сводятся прежде всего к ранней дегенерации ткани чувствительных нервных волокон, периферических ганглиев и постганглионарных нервных волокон блуждающего и симпатического нервов, иннервирующих легкие. Разрастающаяся в межалвеолярных

перегород
пространс
лы, а ине
щает воз
Вокруг у

Рис. 21. Из
силико

ное по сво
обусловлен
трофическо
Возникн
хах (что с
бронхит»),
ческих вол
днительно
нередко ве
ального ве
цией Р отдел
ным разви
рение

перегородках, периваскулярных и перибронхиальных пространствах соединительная ткань сдавливает альвеолы, а иногда на отдельных участках полностью замещает воздухоносную легочную паренхиму (рис. 21). Вокруг участков цирроза обычно наблюдается различ-

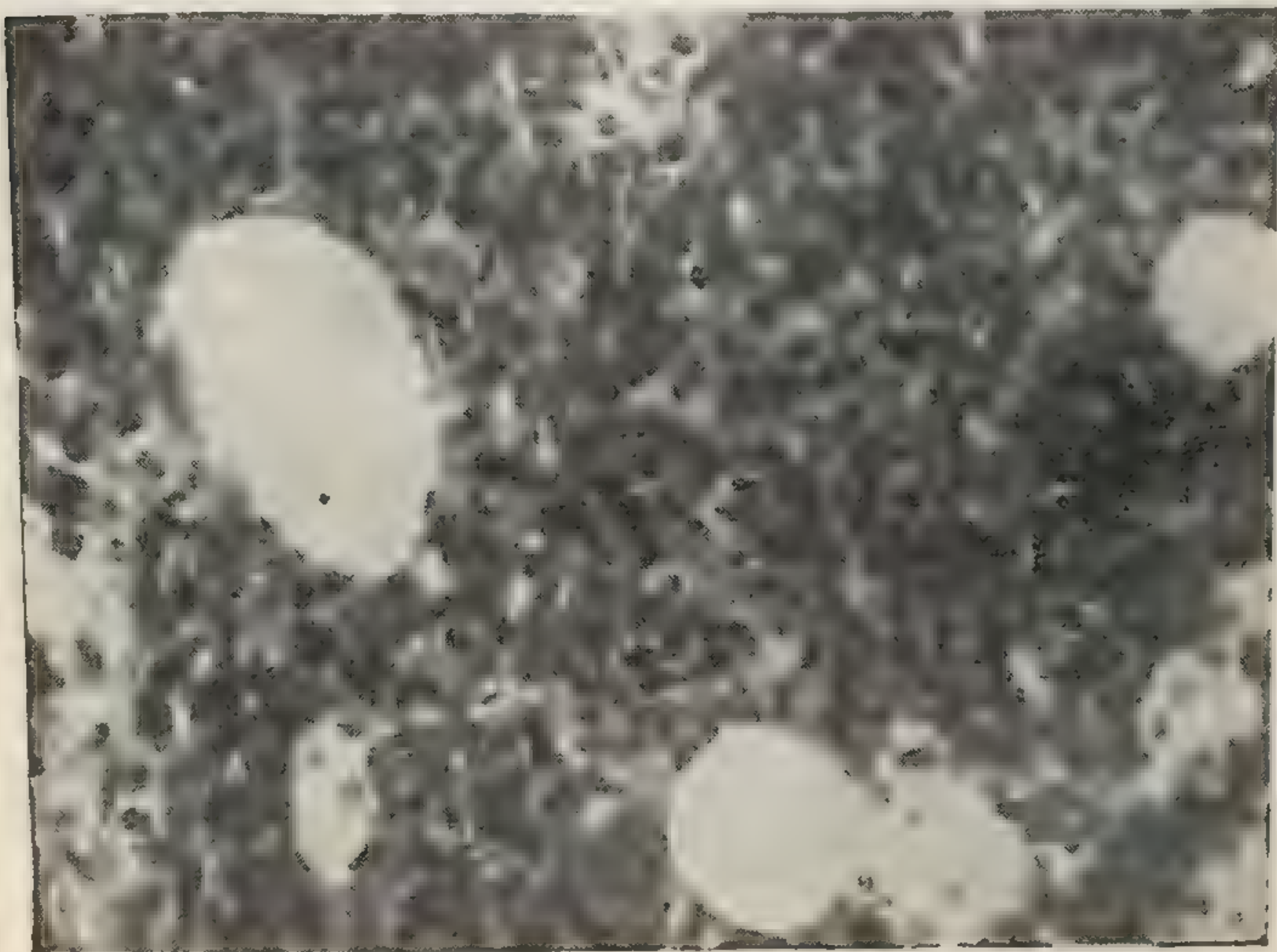


Рис. 21. Изменение паренхимы легких при экспериментальном силикотическом пневмосклерозе (по В. И. Успенскому).

ное по своей интенсивности развитие очагов эмфиземы, обусловленное прогрессирующим нарушением перво-трофической регуляции в легких.

Возникновение воспалительных изменений в бронхах (что обычно диагностируется как «хронический бронхит»), атрофия и дегенерация мышечных и эластических волокон бронхиальных стенок, разрастание соединительной ткани в перибронхиальных пространствах нередко ведут к прогрессирующей деформации бронхиального дерева с развитием бронхоэктазов и облитерацией отдельных мелких бронхов и бронхиол (рис. 22).

Развитие пневмосклероза сопровождается выраженным расстройством легочного кровообращения (расширение капилляров, пролиферация эндотелия их, повы-

шение проницаемости, склероз кровеносных сосудов, рис. 23).

Существенным в механизме расстройства легочной циркуляции является также сдавление и прорастание кровеносных сосудов в участке склероза.

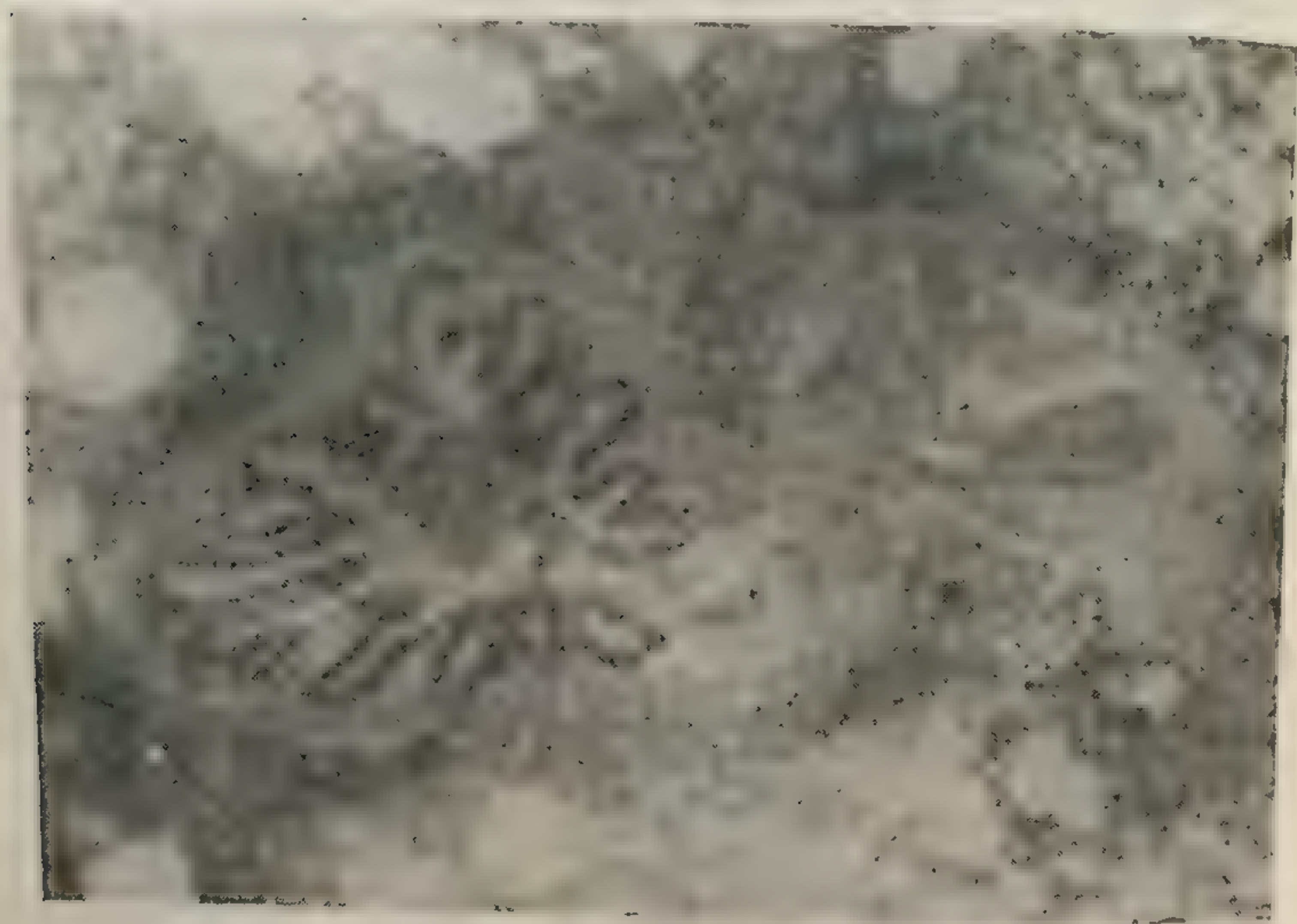


Рис. 22. Изменения в бронхах при экспериментальном силикотическом пневмосклерозе (по В. И. Успенскому).

Таким образом, в пневмосклеротическом легком имеется целая гамма деструктивных изменений, обуславливающих развитие в организме больных выраженного синдрома кислородной недостаточности.

К изложенному следует добавить, что склерозирование кровеносных сосудов легких отягощает работу правого желудочка сердца, создавая условия для развития в дальнейшем сердечно-легочной недостаточности.

Течение пневмосклерозов характеризуется прогрессированием фиброзной деструкции легких и частыми обострениями. Последние могут возникнуть не только при повторном действии первичного специфического фактора, но и под влиянием различных неспецифических воздействий (охлаждение и др.).

Рис. 23. Из
тальном си

дых, части
аферентных
ним возникло
ных нерва
Нами был
ской рол
уования д
Эк териме
ла лабора
свительно,
физного
образовате
статина в
при

Можно полагать, что механизм развития фиброзно-деструктивных процессов в легких теснейшим образом связан с нарушением в них центральной нервной регуляции и в том числе нервнотрофической регуляции.

Эти нарушения обусловлены повреждением различными этиологическими факторами нервного аппарата в



Рис. 23. Изменения кровеносных сосудов при экспериментальном силикотическом пневмосклерозе (по В. И. Успенскому).

легких, частичным перерывом и рубцовым замещением афферентных и эфферентных нервных путей, возможным возникновением парабактериального состояния в легочных нервах и т. п.

Нами была выдвинута идея о возможности патологической роли накопления гистамина в процессе формирования деструктивных процессов в легких.

Экспериментальные исследования, проведенные в нашей лаборатории В. И. Успенским, показали, что, действительно, процесс формирования экспериментального диффузного силикотического пневмосклероза у крыс сопровождается значительным и стойким накоплением гистамина в легких (до 300% нормального содержания) при одновременном снижении гистаминолитиче

ской активности легочной ткани (рис. 24). Более того, с помощью гистамина удалось вызвать примерно такое же изменение в легких, которое имеет место после интратрахеального введения двуокиси силиция (рис. 25).

Результаты этих исследований позволили уже более определенно говорить о том, что в патогенезе пневмосклероза далеко не последнее место принадлежит ги-

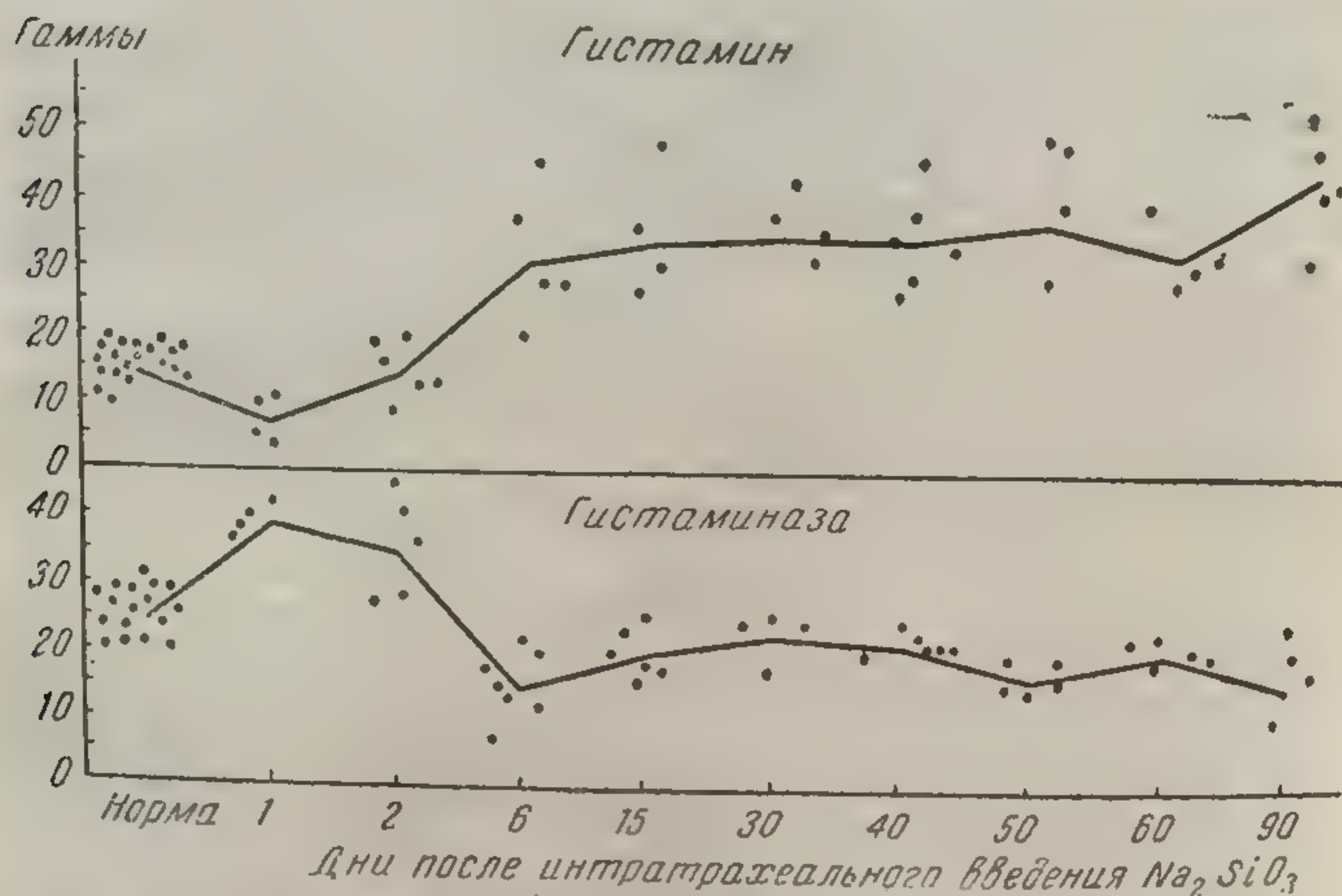


Рис. 24. Содержание гистамина и активность гистаминазы в легких у крыс при экспериментальном силикотическом пневмосклерозе в гаммах на 1 г сырой ткани (по В. И. Успенскому).

стамину. Так, на долю последнего приходится прежде всего участие в формировании местной кислородной недостаточности в легких в процессе развития пневмосклероза (бронхоспазм, повышение проходимости капиллярных стенок для белков, расстройство кровообращения).

К этому следует добавить, что дальнейшая разработка этого вопроса в Институте профзаболеваний имени Обуха показала значительное увеличение содержания гистамина в крови (в 4—8 раз по сравнению с нормой) у больных силикозом и токсико-химическим пневмосклерозом. Назначение этим больным в качестве терапевтического средства отечественного антигистаминного препарата — димедрола вело к улучшению состояния больных, снятию у них синдрома одышки, норма-

Рис. 25 Изменением

всего участия в формировании местной кислородной недостаточности в легких в процессе развития пневмосклероза (бронхоспазм, повышение проходимости капиллярных стенок для белков, расстройство кровообращения). К этому следует добавить, что дальнейшая разработка этого вопроса в Институте профзаболеваний имени Обуха показала значительное увеличение содержания гистамина в крови (в 4—8 раз по сравнению с нормой) у больных силикозом и токсико-химическим пневмосклерозом. Назначение этим больным в качестве терапевтического средства отечественного антигистаминного препарата — димедрола вело к улучшению состояния больных, снятию у них синдрома одышки, норма-

лизации сосудистых расстройств в легких и функции внешнего дыхания (И. А. Гельфон, Н. А. Сенкевич, 1955).

В этой связи нельзя не упомянуть и о данных, полученных С. Н. Соринсоном и Л. Н. Постниковой 5 годами ранее, свидетельствующих о целесообразности ле-



Рис. 25. Изменения в легких при экспериментальном гистаминовом пневмосклерозе (по В. И. Успенскому).

чения больных с хронической легочной недостаточностью одновременным применением кислорода и димедрола или эфедрина, кислорода и меркузала. Авторы показали, что кислородная терапия вызывает усиление действия этих лекарственных веществ (уменьшение пороговых доз их, увеличение интенсивности реакции на обычные дозы, устранение привыкания к эфедрину).

Можно полагать, что приведенные результаты лечения кислородом больных пневмосклерозом указывают хотя бы в самых общих чертах на пути разработки наиболее эффективной патогенетической стабилизирующей терапии этого тяжелого и распространенного страдания.

Что касается наличия общей кислородной недостаточности у больных пневмосклерозом, то она установ-

лена многими исследователями. У этих больных даже в состоянии покоя обнаруживается артериальная гипоксемия со снижением насыщения кислородом артериальной крови до 80—85% (при норме 95%), накоплением углекислоты в альвеолярном воздухе до 7—8 об.% (норма 5,5 об.%), снижением жизненной емкости легких, минутного объема и появлением ряда других симптомов кислородной недостаточности.

Так, по данным З. А. Горбунковой (1954), у 11 из 22 больных эмфиземой и пневмосклерозом имели место выраженная одышка, увеличение печени, циркуляторные расстройства. Кроме того, все больные страдали резким нарушением сна. Объективно у них было обнаружено снижение насыщения артериальной крови кислородом.

В числе актуальных задач борьбы с пневмосклерозом далеко не последней является проблема стабилизации пневмосклеротического процесса — предупреждение ухудшения течения легочной недостаточности и присоединения к ней сердечно-сосудистой недостаточности.

Кислородная недостаточность, возникшая в организме при пневмосклерозе вследствие поражения органов дыхания, ведет наряду с другими изменениями в организме к нарушению функции экстракардиальных нервов, а также к непосредственному нарушению обмена веществ сердечной мышцы. В результате создаются условия для гипертрофии миокарда.

Предъявление к сердцу при систематической физической нагрузке требований компенсаторного характера ведет в условиях гипоксии к развитию в свою очередь сердечно-сосудистой недостаточности, присоединяющейся к легочной недостаточности.

Таким образом, существенная роль в функциональном подстегивании неполноценной сердечной мышцы принадлежит центральной нервной системе, первично страдающей от недостатка кислорода.

В заключение необходимо отметить, что дальнейшая разработка вопроса о роли гистамина в процессах развития фиброзных дистрофий внутренних органов показала, что и процесс формирования цирроза в печени у крыс сопровождается значительным и стойким увеличением содержания в печени гистамина (Л. Н. Суродейкина).

Эти данные позволили В. И. Успенскому и Л. Н. Су-родейкиной выдвинуть положение, что фиброзная дис-трофия внутренних органов и тканей (пневмосклероз, циррозы печени, нефросклерозы, трофические язвы и др.) протекает с накоплением гистамина в органах и тканях, что имеет, вероятно, немаловажное патогенети-ческое значение (1956). Естественно, что такая широ-кая постановка вопроса потребует значительных экспе-риментальных доказательств, прежде чем ее можно бу-дет окончательно принять.

ТОКСИЧЕСКИЙ ОТЕК ЛЕГКИХ

При действии веществ удушающего характера (хлор, фосген, дифосген и др.) возникают заболевания легких, которые по последовательности развития клинических явлений могут быть охарактеризованы как токсический отек легких с последующей пневмонией и ее осложне-ниями. Самым запутанным и неясным является патоло-гический симптомокомплекс, известный как токсический отек легких. В токсическом отеке легких, вызванном эк-спериментально, удастся выявить два периода: период организации отека и собственно токсический период.

Во всей картине токсического отека легких явления локального токсического обмена своеобразно перепле-таются с явлениями острого кислородного голодания. В основном токсический отек легких по характеру кис-лородного голодания может рассматриваться как ги-поксическая гипоксия. Однако, в связи с тем что на всю эту сложную систему явлений особый отпечаток накла-дывают шоковые и коллаптоидные элементы с циркуля-торными расстройствами, гипоксический тип гипоксии в ходе развития процесса комбинируется с застойным типом.

Изучение патологической химии легочной ткани при развитии токсического отека легких (А. М. Чарный, П. Е. Сыркина, С. Э. Красовицкая) показало, что в раннем периоде развития патологического процесса на-ступает асептический аутолиз легочной ткани. При этом нарастание азота мочевины в легочной ткани прогресси-рует по мере развития патологического процесса, в то время как печень и почки снижают свою мочевинообра-зовательную функцию (А. М. Чарный, Л. А. Липшиц).

Клинг с сотрудниками показал, что удушающие ОВ реагируют со стеролами легочной ткани, изменяя при этом ее гидрофильность. Увеличение образования холестерина и эфиров холестерина в легочной ткани при резком увеличении липоцитического коэффициента было также показано А. М. Чарным и сотрудниками. Кро-

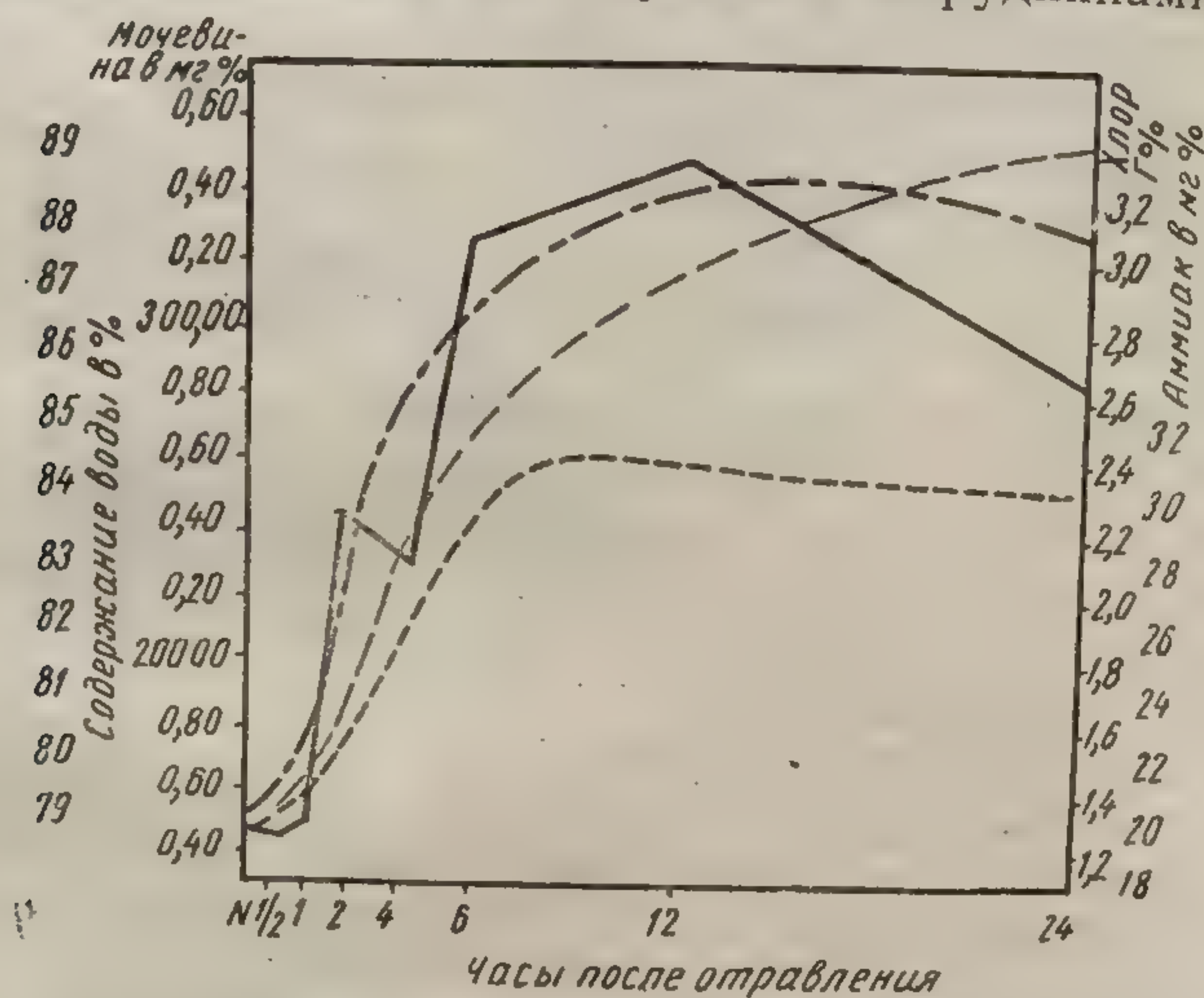


Рис. 26. Содержание мочевины, воды, хлоридов и аммиака в ткани легкого в различные периоды отравления дифосгеном.

— — — мочевина; — — — — вода; — — — хлор; — — — — аммиак.

ме того, в легочной ткани в этом периоде происходит быстрое накопление воды и солей (хлоридов). Таким образом, в процессе токсического отека в легочной ткани задерживается ряд веществ, увеличивающих осмотическое давление, что приводит к нарушению локального водообмена (рис. 26).

Одновременно в развитие патологического процесса включается очень важный фактор — извращение общего водообмена в организме отравленного животного. Нами совместно с С. Э. Красовицкой было обнаружено, что в раннем периоде токсического отека легких специфические донаторы воды (кожа, соединительная ткань) теряют воду, которая, поступая в гемодинамическую систему, создает состояние разжижения крови. В дальней-

шем развитии процесса с появлением отека легких наступает сгущение крови. Это явление было названо нами феноменом разжижения — сгущения крови, наступающим под влиянием извращения водообменных функций во всем организме.

Как мы уже упоминали, период организации отека распадается на две стадии — рефлекторную и стадию ремиссии, которые четко выявляются при воздействии средних концентраций отравляющего вещества.

Рефлекторный период изучался в работах Маня, Майера, Плантефоля. Ими установлено, что удушающие, которые обладают сильно раздражающим действием, могут быстро привести к смерти по причине спазма голосовой щели. Вследствие сильного раздражения нервных окончаний слизистых дыхательных путей после кратковременной задержки дыхания наступает одышка. При высоких концентрациях возникает синкопэ. Эти наблюдения получены при воздействии хлора. По отношению к фосгену и дифосгену раздражающего действия на нервные окончания не установлено. Однако и эти вещества вызывают кратковременную задержку дыхания и одышку на длительное время после прекращения вдыхания газа. Дыхание надолго остается ускоренным, пульс замедленным, наступает ряд расстройств со стороны желудочно-кишечного тракта.

Указывалось на то, что застойные явления в легких обусловлены нарушениями кровообращения центрального происхождения (Бретфорд и Дин). Имеется, однако, ряд возражений. По Веберу, в составе блуждающих нервов нет вазомоторных волокон, идущих к сосудистой системе легкого. Поэтому перерезка блуждающих нервов не влияет на вазомоторные процессы в легком. Леви после двусторонней ваготомии также не наблюдал изменений в системе кровоснабжения легкого, тогда как нарастание легочного отека шло обычным порядком.

До настоящего времени нет детально проведенной исчерпывающей экспериментальной разработки этого вопроса. Краус, Луизада, Глас, Штернберг считают, что нервные пути, влияющие на систему крово- или лимфообращения в легком, связаны с центрами мозга. Различная степень воздействия на эти центры приводит к выключению нервных аппаратов, регулирующих кровообращение в легком, в результате чего развивается отек легких.

Несомненно, что развитие легочного отека обусловлено не только влиянием нервной системы на кровообращение в легком, но и воздействием яда на легочную ткань, в результате чего обмен газов через альвеолярную мембрану сразу затрудняется.

Характер развития гипоксических явлений, т. е. чрезвычайно раннее падение кислородного насыщения в артериальной крови, как это будет показано ниже, наводит на мысль о том, что в раннем периоде организации этого процесса имеет место включение ряда гуморально-химических факторов. Как мы уже указывали, очень рано наступает изменение в липоцитическом коэффициенте. Яды типа фосгена, возможно, гидролизуют фосфатиды с образованием «лизоцитина», разрушающего клеточную структуру с освобождением активного гистамина. Фельдберг (1938) показал, что подобным образом действует ряд ядов и токсинов. В рефлекторном периоде этот активный гистамин способствует возникновению резкого спазма бронхиол, в результате чего обмен газов через альвеолярную мембрану сразу нарушается.

С этой точки зрения артериальная гипоксия в раннем периоде совершенно понятна. С другой стороны, известно, что увеличения гистамина на 10% выше нормы вполне достаточно для того, чтобы увеличить калибр капилляров, что может способствовать отеку. Следовательно, в рефлекторном периоде нервный, гуморальный и химический компоненты чрезвычайно тесно переплетаются, но тем не менее они все же поддаются некоторой дифференциации. Однако «рефлекторная гипоксия» может в свою очередь быть компенсирована реакцией со стороны нервной системы.

В этом смысле очень интересными представляются опыты Маня, Майера и Плантефоля (рис. 27). При концентрациях хлора, приводящих животных к смерти через 30 минут, содержание кислорода в артериальной крови первые 10 минут не снижается, что достигается повышением легочной вентиляции. Содержание CO_2 также не падает. Следовательно, одышка и гипервентиляция компенсировали наступившую гипоксию. Когда же вентиляция падает, тотчас наступает снижение газового состава в артериальной крови, и животное гибнет при явлениях отека. Если в этом рефлекторном

периоде начать вдыхание кислорода, то повышение легочной вентиляции будет длиться до 40 минут. Содержа-

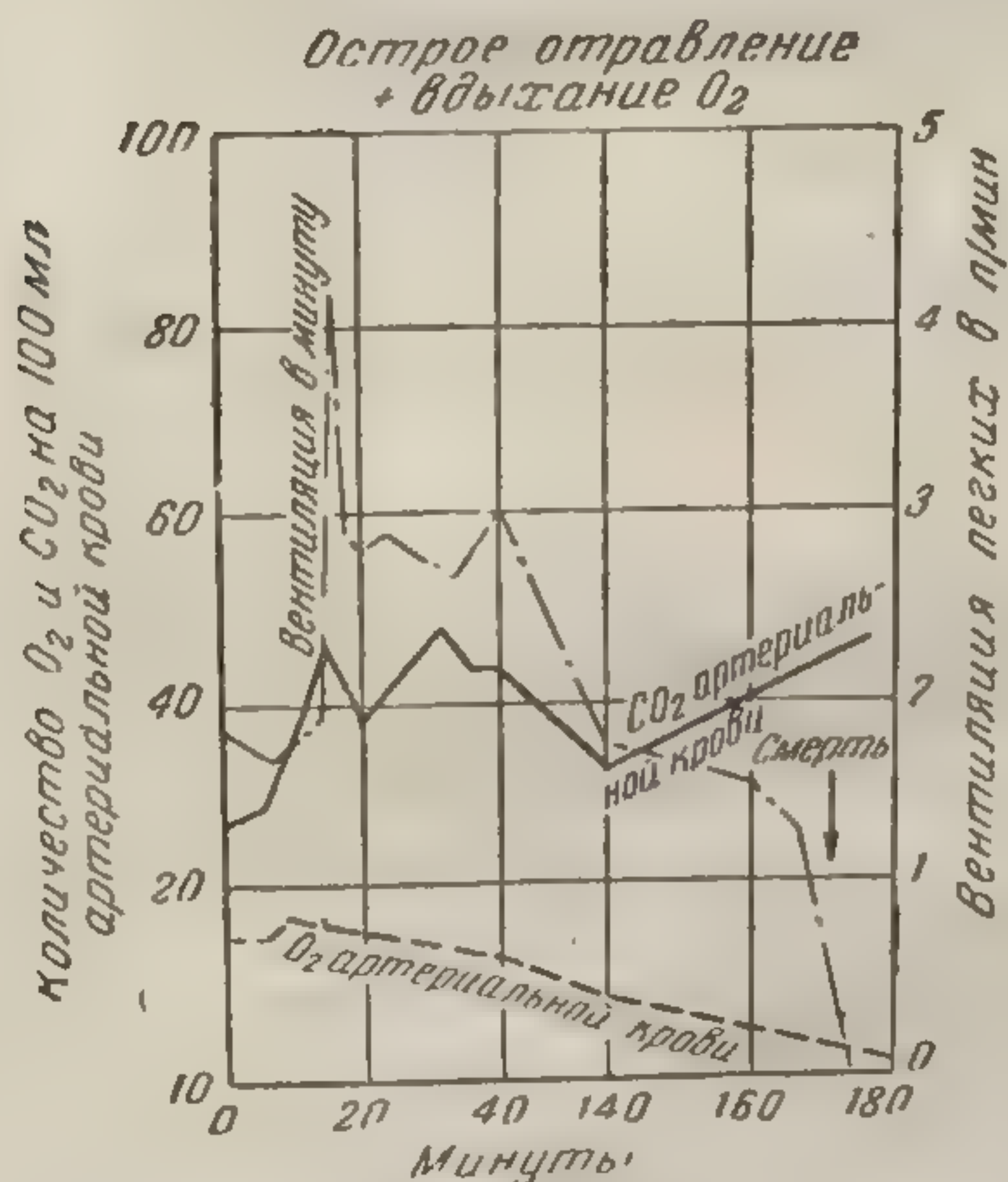
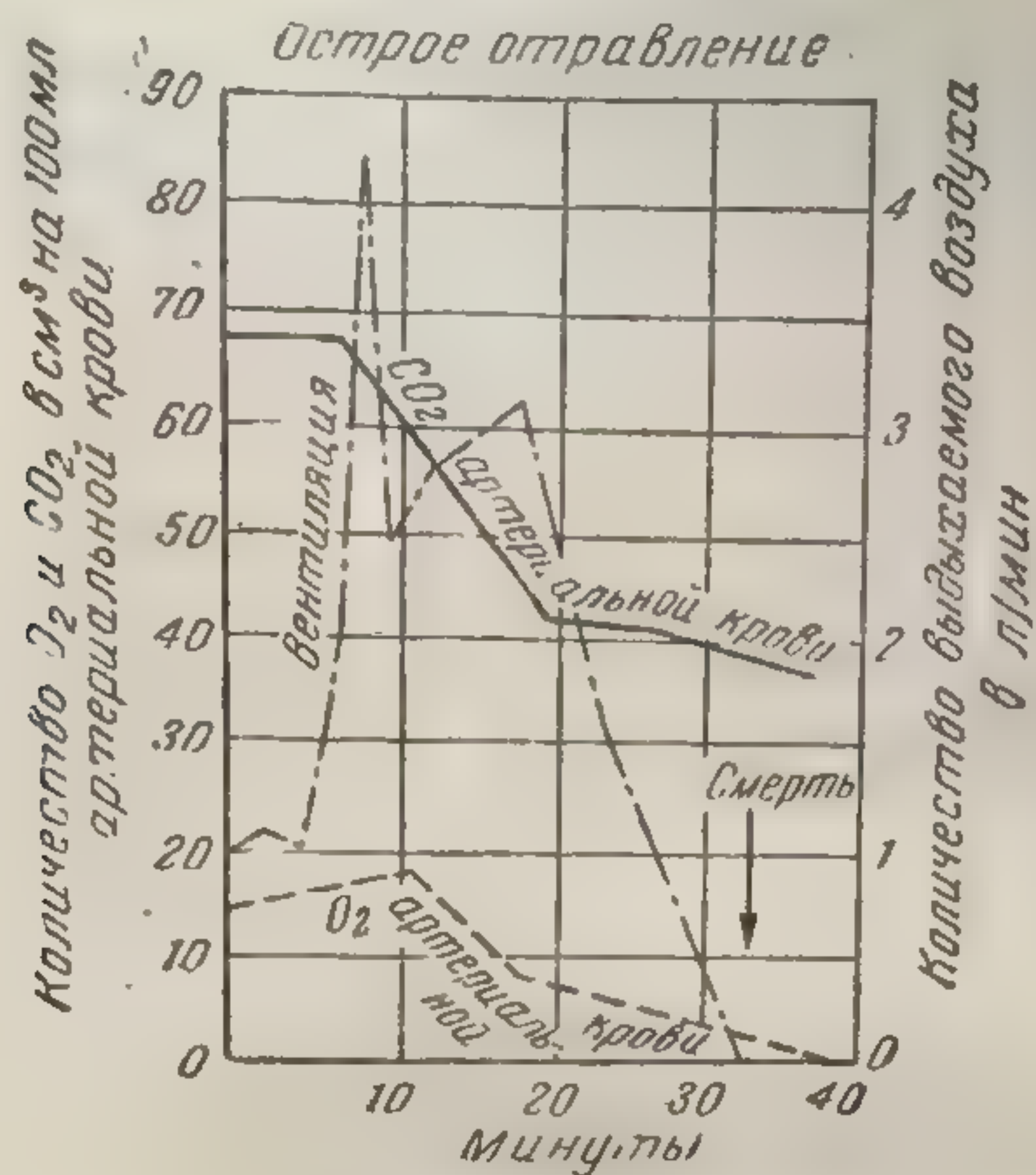


Рис. 27. Газы крови при остром отравлении хлором и при одновременном вдыхании кислорода (по Маню, А. Майеру и Л. Плантефолю).

жание кислорода в артериальной крови не снижается при повышении содержания CO_2 . С падением легочной вентиляции содержание кислорода в артериальной кро-

ви быстро падает. Иначе говоря, повышением легочной вентиляции в этом периоде компенсированы первые проявления гипоксии.

При переводе животных из отравляющей атмосферы они внешне быстро успокаиваются, однако дыхание остается учащенным при замедленном пульсе. Степень расхождения между пульсом и дыханием является важным диагностическим признаком тяжести отравления.

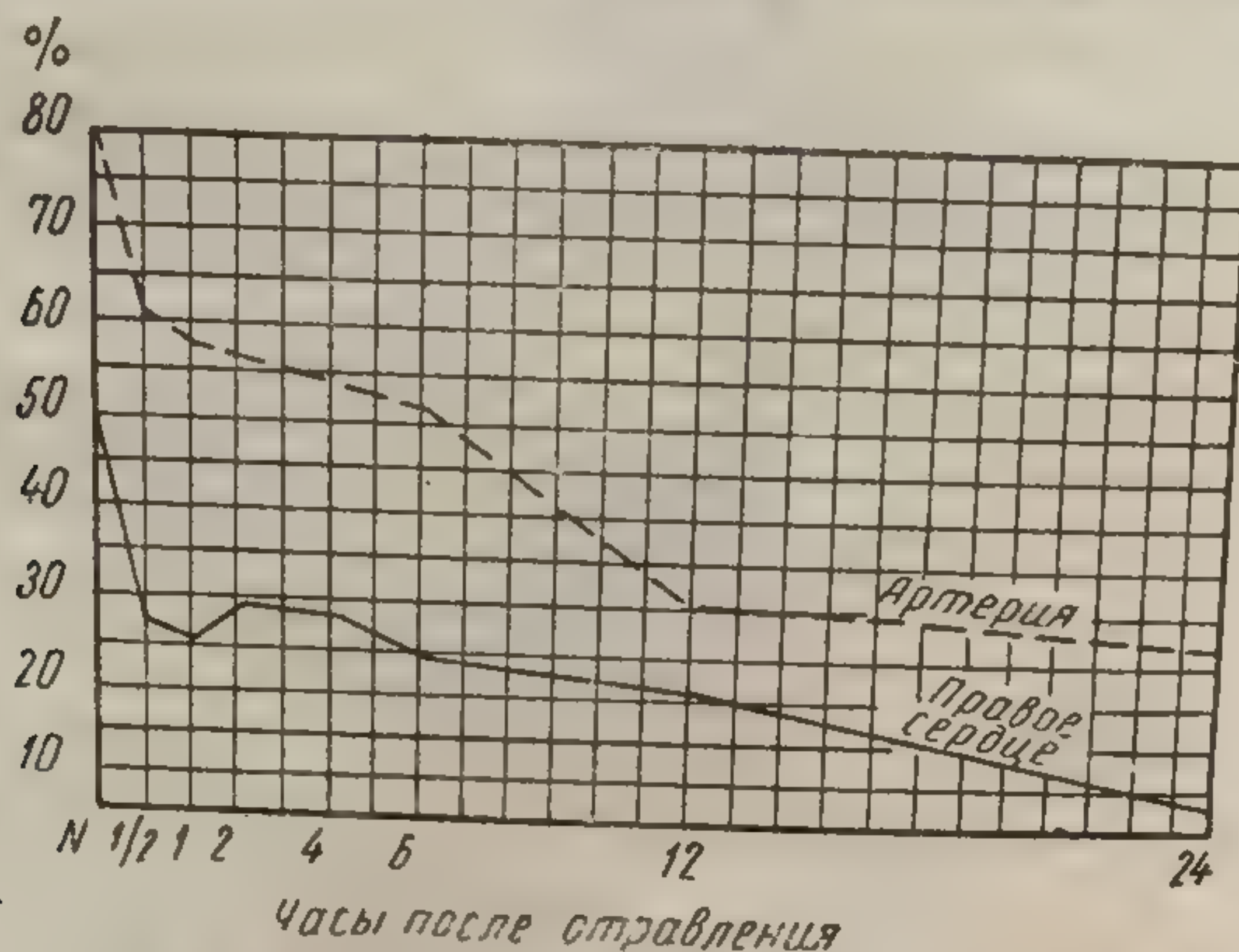


Рис. 28. Процент насыщения кислородом крови правого сердца и бедренной артерии у отравленных дифосгеном собак (по П. Е. Сыркиной).

Период, сменяющий кратковременную рефлекторную фазу, допустимо называть стадией ремиссии, ибо он может быть принят за наступающее выздоровление. В зависимости от концентрации отравляющего вещества период ремиссии может длиться часы и даже дни. Эдерс и Истен обозначают его как «клинический мираж».

Особенно это становится ясным при рассмотрении характера гипоксии в данном периоде и нарастания отека. Как показано на рис. 28, насыщение O_2 артериальной крови уже через полчаса после отравления снижается, достигая к концу периода ремиссии (2 часа после отравления) 55%. Насыщение кислородом крови правого сердца также снижается; максимум наблюдается к концу часа. Колебания кислородной емкости в этом периоде невелики. Содержание CO_2 увеличено на 20—30% против нормы.

Таким образом, данными, полученными в нашей лаборатории (П. Е. Сыркина), установлено, что в периоде организации легочного отека при отравлении дифосгеном ясно намечается гипоксический тип гипоксии. По величине процента насыщения кислородом артериальной и венозной крови в период организации отека можно заключить, что артерио-венозное различие в содержании кислорода в этом периоде заметно нарастает. При снижении процента насыщения в артериальной и венозной крови парциальное давление кислорода должно было также уменьшиться.

Снижение процента насыщения в артериальной и венозной крови при снижении парциального давления могло бы свидетельствовать о наслоении циркуляторной недостаточности. Но, так как снижение кислородного насыщения выявляется главным образом в артериальной крови, то в основном в этом периоде преобладает еще гипоксический тип гипоксии. Можно было бы согласиться с мнением Н. Н. Савицкого, что нет достаточных данных, подтверждающих наличие циркуляторной гипоксии.

Однако то, что процент насыщения кислородом артериальной крови после 12 часов резко не снижается и как бы стабилизируется на низком уровне при дальнейшем прогрессирующем падении процента насыщения кислородом венозной крови, говорит о том, что исключить циркуляторный фактор нельзя.

Потребность тканей в кислороде в рефлекторном периоде повышается в ответ на гипоксию центрогенного порядка. Как показано на рис. 29, дыхание тканей (Q_{O_2}) у отравленных дифосгеном животных повышается (20—28% против нормы) к концу периода ремиссии. Повышение артерио-венозного различия в содержании кислорода и, по-видимому, снижение кривой диссоциации должно рассматриваться как приспособительный механизм, временно обеспечивающий нормальную доставку кислорода. Этим фактам соответствует также увеличение артерио-венозного различия в содержании CO_2 (рис. 30).

Повышение содержания углекислоты в крови нельзя объяснить только увеличением ее выработки, так как появление отека служит препятствием для процессов диффузии в легких. Следовательно, не исключена воз-

мoжнoсть нeкoтoрoй зaдeржкe CO_2 . O пoслeднeм тaк-
жe свeдeтeльствyeт пoвышeниe щeлoчнoгo рeзeрвa. Oд-
нaкo в этoм пeриoдe oтeк лeгoчнoй ткaни стoль рeзкo
вырaжeн, a aртeриo-вeнoзнoе рaзлeчe в сoдeржaнии
 CO_2 в тaкoй стeпeни пoвышeнo, чтo дoпустимo пpeдпo-
лoжeниe o тoм, чтo дыхaтeльнaя фyнкция ткaнeй в
смыслe увeличeннoй вырaбoткe yглeкислoты сoхрaни-
лaсь.

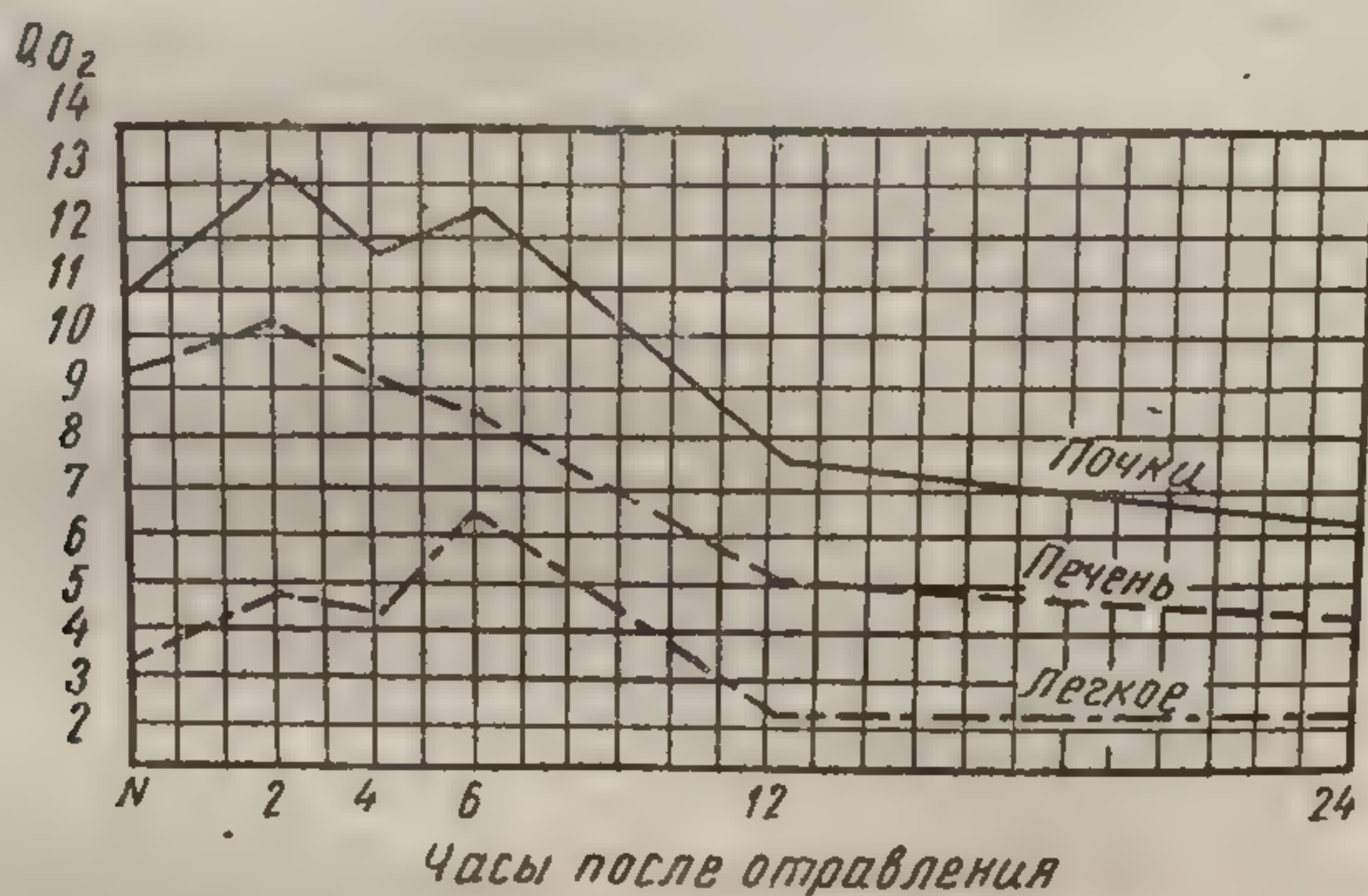


Рис. 29. Дыхание тканей у отравленных ди-
фосгеном собак (по П. Е. Сыркиной).

В конце стадии ремиссии можно отметить прорыв солевых масс в легочную ткань. Наступает сгущение крови, ток жидкости направляется в легкое, и оно быстро отекает. Скрытый период закончен; наступает токсический период. В токсическом периоде описанные локальные изменения в легочной ткани остаются на высоком уровне. В этом периоде доминирующими являются гипоксические явления, которые клинически различаются как «синий» и «серый» типы асфиксии.

Эдере и Истен считают наиболее ранним симптомом при переходе периода организации отека в токсический период особый характер пульса. Если имеется «беспорядочный» пульс, где на коротком отрезке времени чередуется частый пульс (100—200 ударов в минуту) с резким его замедлением (50 ударов), то это, по их мнению, свидетельствует о переходе в «синий» тип асфиксии. Присоединяющееся падение артериального кровяного давления будет характеризовать сердечную недостаточность с переходом к острой кардиальной гипоксии. При малом и частом пульсе (160 ударов в ми-

нута) в течение длительного периода можно думать о переходе к «серому» типу асфиксии.

При «синем» типе асфиксии отмечается заглушенный тимпанический звук, влажные крупнопузырчатые Kloкочущие хрипы, экспираторная одышка, при «сером» типе — резко заглушенный перкуторный тон, голосовое дрожание усилено, учащенное дыхание (60 в минуту),

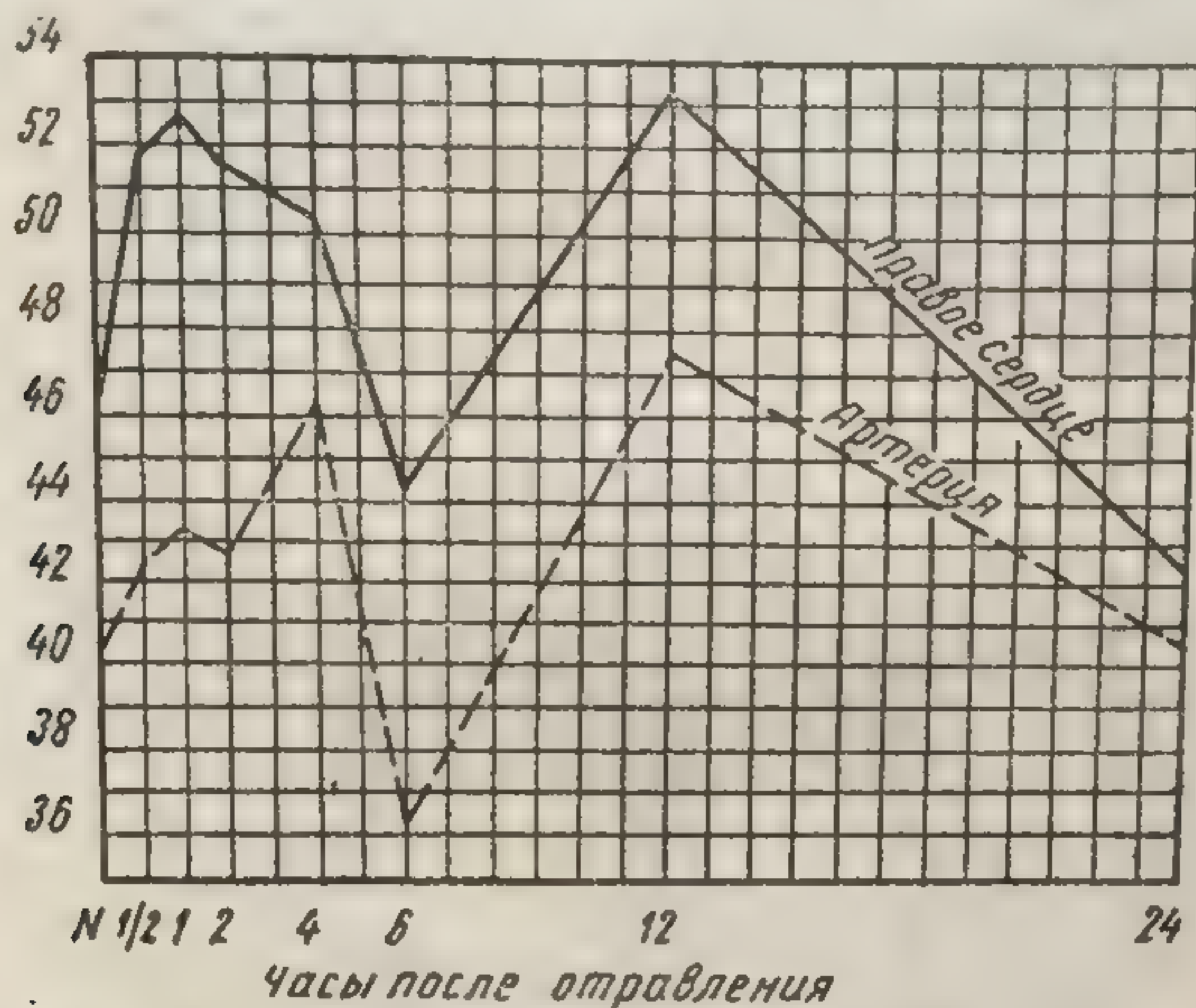


Рис. 30. Содержание углекислоты в крови правого сердца и бедренной артерии у отравленных дифосгеном собак (по П. Е. Сыркиной).

в легких мелкие рассеянные хрипы. Отделение мокроты скудное в отличие от «синего» типа, при котором отмечается самопроизвольное истечение серозной жидкости изо рта. При центрифугировании ее средний слой имеет вид яблочного желе (симптом, который Эдере и Истен считают характерным для «синего» типа асфиксии).

Как показано на рис. 28, в токсическом периоде отмечается прогрессирующее падение содержания и процента насыщения кислородом артериальной крови. Содержание и процент насыщения кислородом венозной крови остаются на уровне предыдущего периода и не претерпевают дальнейших изменений. Так как насыщение кислородом артериальной крови достигает очень низкого уровня — 30—27% при насыщении кислородом венозной крови 25%, то артерио-венозное различие резко снижено. Само собой

разумеется, что в этом периоде кислород доставляется тканям при чрезвычайно низком парциальном давлении. О том же свидетельствует и падение дыхательного коэффициента тканей в этом периоде (см. рис. 29). Низкое парциальное давление кислорода в артериальной крови является моментом, обуславливающим явления острой церебральной гипоксии.

Что касается углекислоты, то кривая содержания ее в крови представляет собой волнообразную линию с

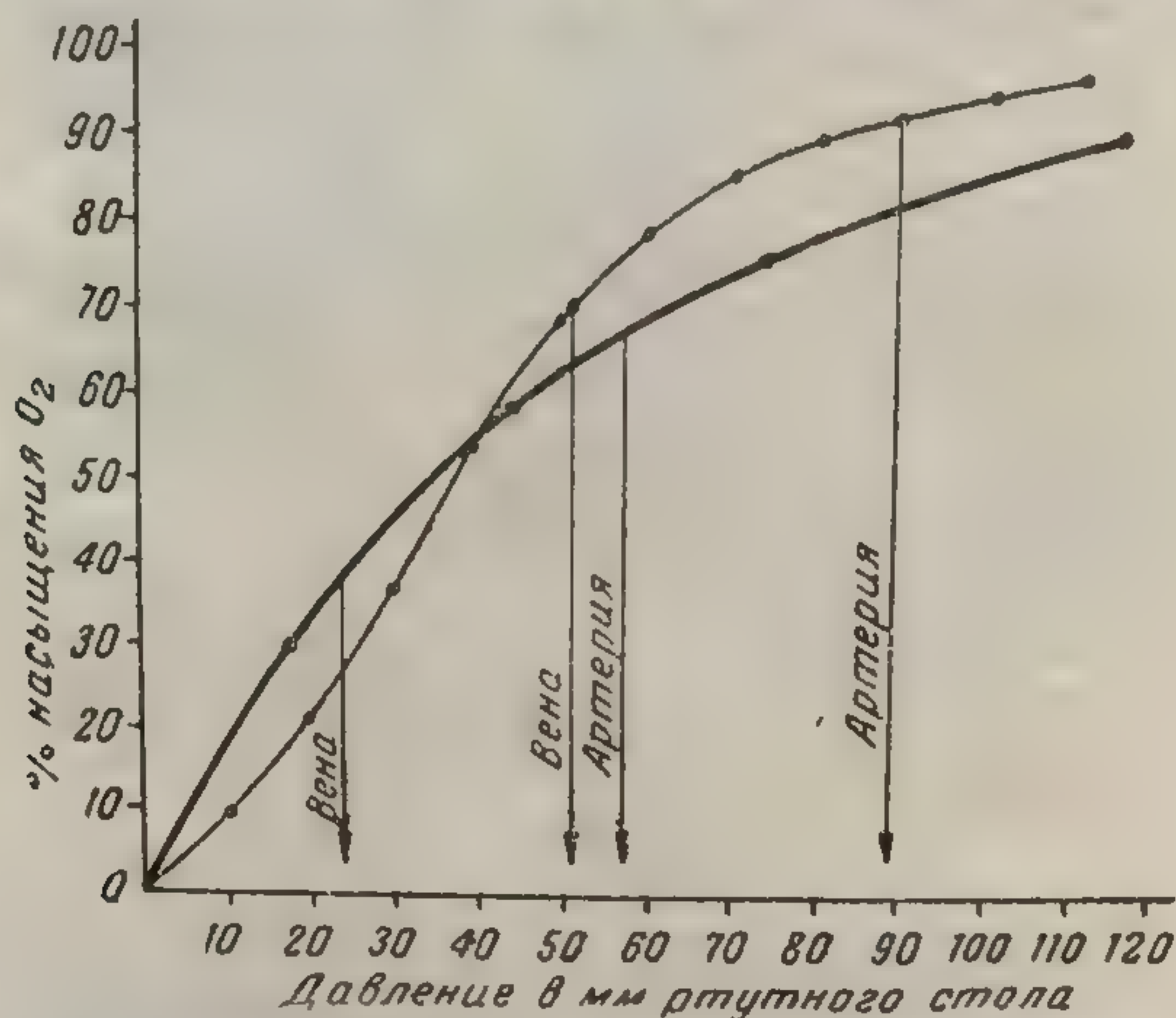


Рис. 31. Кривая диссоциации оксигемоглобина при отравлении дифосгеном (1 мг/л) через 1 час от начала опыта (собака № 12) по П. Е. Сыркиной.

периодическими повышениями и спадами. Повышение содержания CO_2 можно было бы объяснить затруднением в диффузии вследствие отека. Снижение же ее содержания заставляет предполагать либо временные «прорывы», т. е. улучшение диффузии, либо утилизацию ее в отечной легочной ткани, что более вероятно.

При «сером» типе асфиксии присоединяются наслоения, связанные с циркуляторными расстройствами. При этом имеется дилатация сосудов, застой в портальной системе с уменьшением притока венозной крови к правому сердцу. Минутный объем мал, пульс становится нитевидным, кровяное давление падает. Таким образом, при «сером» типе асфиксии имеет место комбинация гипоксического и застойного типа гипоксии.

Наиболее подробно кислородный бюджет организма характеризует изучение кривой диссоциации оксигемоглобина. П. Е. Сыркина в нашей лаборатории показала, что в раннем периоде после отравления дифосгеном (через час) кривая диссоциации оксигемоглобина в этом раннем периоде характеризуется потерей своей S-образности, причем в верхнем отрезке она сдвинута

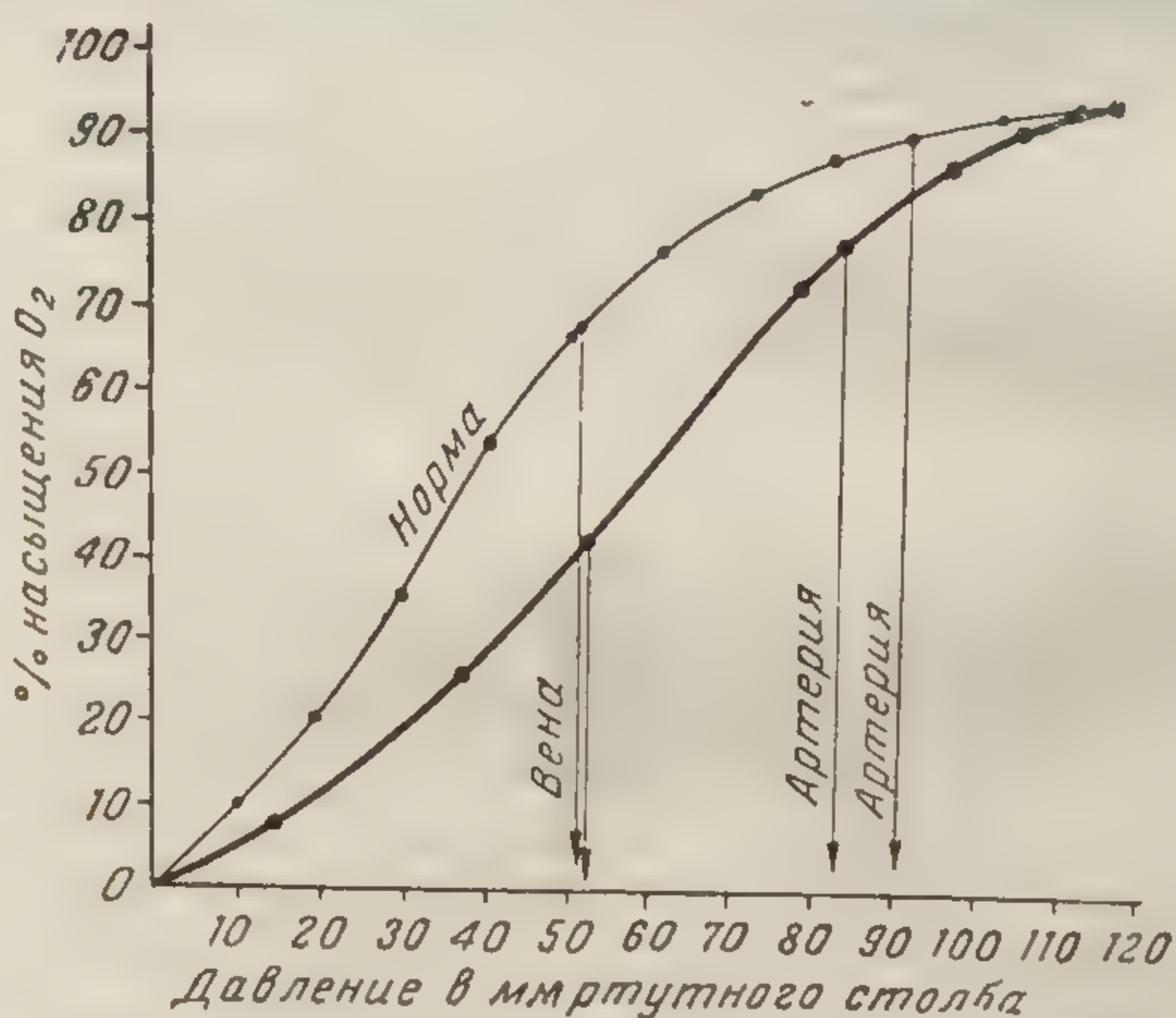


Рис. 32. Кривая диссоциации оксигемоглобина при отравлении дифосгеном (1 мг/л) через 1 час от начала опыта (собака № 16) по П. Е. Сыркиной.

вниз (рис. 31). Процент насыщения кислородом артериальной и венозной крови резко снижен. Соответственно этому парциальное давление кислорода артериальной крови ниже 60 мм ртутного столба, в венозной крови — несколько выше 20 мм. Таким образом, по характеру расположения на кривой точек артерии и вены можно сделать вывод, что дифосгенная гипоксия в этом периоде относится к гипоксическому типу гипоксии.

Нельзя не отметить, что это не единственный вариант кривой диссоциации оксигемоглобина в этом периоде. Потеря S-образности характеризует наступающее истощение приспособительного механизма гемоглобина в условиях гипоксии. Довольно часто встречается совершенно другой тип реакции. Рис. 32 показывает,

что кривая диссоциации оксигемоглобина, полученная при одинаковой концентрации и экспозиции, резко отличается от только что описанной. S-образность сохранена. Кривая сдвинута вниз, процент насыщения кислородом артериальной крови снижен незначительно при сохранении нормального процента насыщения в венозной крови. Парциальное давление кислорода в артери-

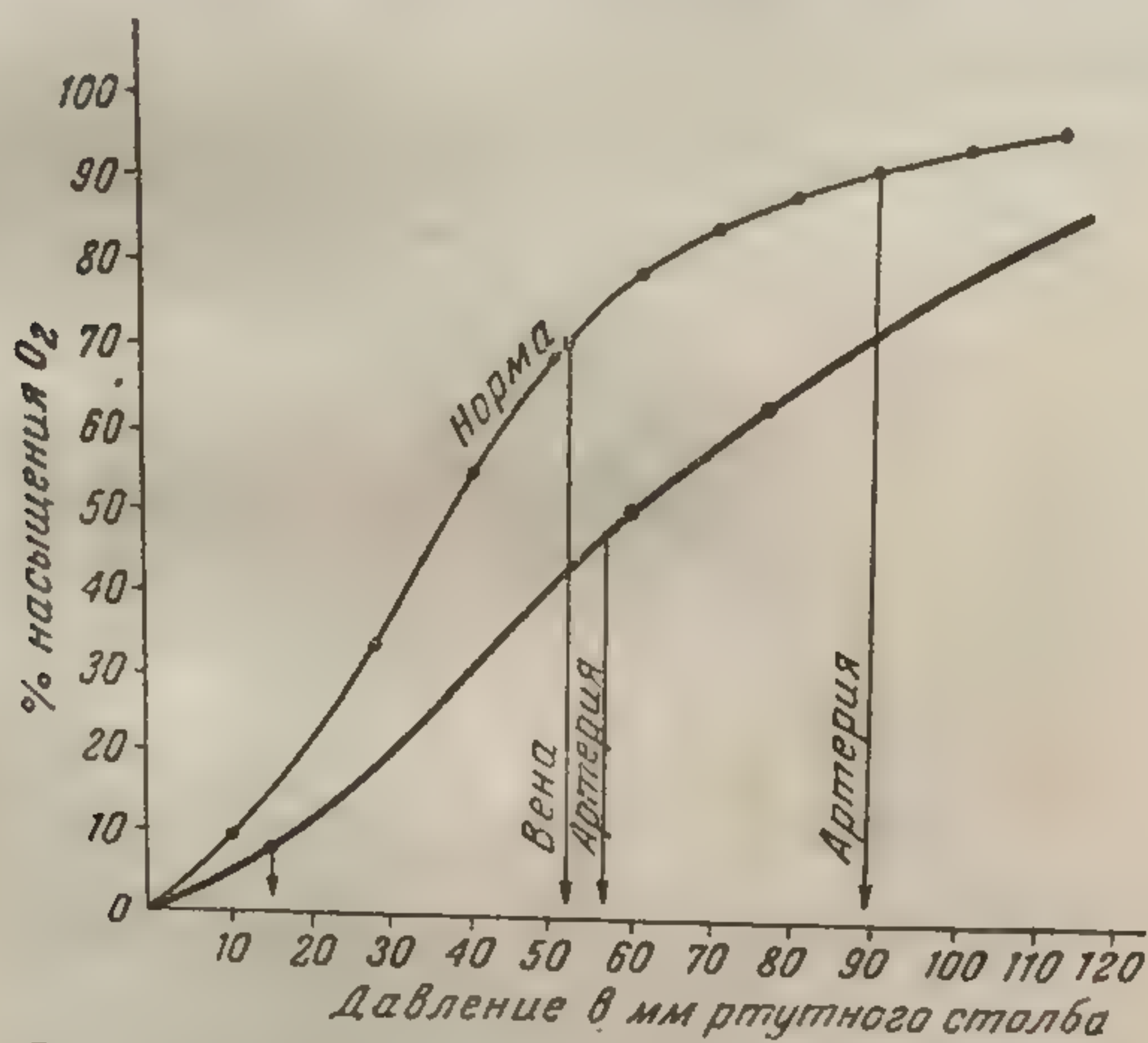


Рис. 33. Кривая диссоциации оксигемоглобина при отравлении дифосгеном (1 мг/л) через 5 часов 30 минут от начала опыта (собака № 10) по П. Е. Сыркиной.

альной и венозной крови сохранено на нормальном уровне. При этой форме кривой диссоциации оксигемоглобина увеличение артерио-венозного различия в содержании кислорода обеспечивает организму адекватную доставку кислорода при его нормальном парциальном давлении.

Такая форма кривой свидетельствует о еще неисчерпанных приспособительных возможностях гемоглобина. Однако в токсическом периоде при развитии отека (через 6 часов после отравления), как показывает рис. 33, отмечается потеря S-образности, резкое снижение процента насыщения кислородом артериальной крови и еще более резкое — в венозной. Парциальное давление кислорода в артериальной крови ниже критического уровня, и весь градиент располагается в области чрезвы-

чайню низких парциальных давлений кислорода. При этих условиях наблюдаемое увеличение артерио-венозного различия в содержании кислорода является весьма малоэффективным. Этот вариант кривой уже с несомненностью свидетельствует о том, что мы имеем дело с гипоксическим типом гипоксии.

Конечно, в зависимости от концентрации яда, срока, прошедшего после отравления, и от течения патологического процесса могут иметь место различные варианты диссоциации оксигемоглобина. Диссоциация оксигемоглобина при токсическом отеке легких может также варьировать в зависимости от характера воздействовавшего яда. Отравление хлорпикрином, окислами азота и др., когда может иметь место образование метгемоглобина, гематина, явления гемолиза и пр., еще более усложняют условия, при которых может проявить свое действие приспособительный механизм, что, несомненно, должно найти отражение в форме и характере кривой диссоциации оксигемоглобина.

Мы рассмотрели ряд патологических форм (высотная, горная болезнь, пневмония, эмфизема, лихорадка, пневмосклероз, токсический отек легких), которые по характеру снабжения организма кислородом могут быть причислены к гипоксическому типу гипоксии. Как мы уже указывали, полную характеристику кислородного бюджета организма при этих патологических состояниях нельзя дать при изолированном изучении газов крови, артерио-венозного различия в содержании кислорода и других показателей без приложения их к конкретной, полученной у данного больного кривой диссоциации оксигемоглобина. В ходе изучения мы убедились в том, что само по себе изменение формы и хода кривой еще не является достаточным критерием для суждения о характере снабжения тканей кислородом.

Как показали приведенные исследования, изучение формы кривой диссоциации оксигемоглобина и определение момента потери S-образности может помочь в суждении об адаптационных возможностях гемоглобина: сохранились они или находятся на пределе. Что касается отклонения кривой диссоциации вверх или вниз, то, как видно из представленных материалов, при гипоксической гипоксии может иметь место отклонение кривой в ту или другую сторону. Конечно, сдвиг кри-

вой влево и вверх указывает на ухудшение условий диссоциации оксигемоглобина, но решающим в характеристике данного типа гипоксии является снижение парциального давления кислорода в артериальной крови. При этом следует учесть, что снижение парциального давления кислорода в венозной крови может быть либо незначительно выражено, либо вовсе не иметь места.

Таким образом, если содержание гемоглобина не представляет значительных изменений, парциальное давление кислорода в венозной крови не снижено, а в артериальной крови находится почти на критическом уровне, то не будет большой ошибкой сказать, что мы имеем дело с «чистым» видом гипоксической гипоксии. Мы уже указывали, что «чистый» тип гипоксии — это искусственная схематизация и что в клинических условиях, как правило, приходится встречаться с различными наложениями. Хорошо известно, например, на основании клинического изучения, что очень редко микседема протекает с глубокой анемией. Хотя при этом отмечается склонность к кровотечениям, у больных микседемой наблюдается лишь нерезко выраженное малокровие (Н. А. Шерешевский). Подозревать у них наличие анемической гипоксии нет достаточных оснований. Характеристика психической сферы и обменных процессов не дает повода сомневаться в наличии у них выраженной гипоксии. В связи с этими рассуждениями небезынтересно рассмотреть номограмму, полученную Гендерсоном при микседеме. Рис. 34 показывает, что у больного при небольшом снижении содержания кислорода в артерии и вене парциальное давление оказывается ниже критического уровня. Между тем парциальное давление кислорода венозной крови почти в норме.

По характеру номограммы, при отсутствии застойных явлений, данных тяжелой анемии и наличии низкого парциального давления O_2 в артериальной крови заболевание протекает с явлениями гипоксической гипоксии. Однако не лишено оснований предположение, что перед нами один из вариантов анемической гипоксии, так как содержание кислорода в артериальной и венозной крови несколько ниже нормы.

Данная номограмма приведена с целью показать, насколько сложна точная дифференциация типов гипоксии по известным нам показателям. Но в то же время

Рис. 34. Н

изучение
альной к
нии карт
развития

А

Анем
ем в орг
гемоглоб
крови л
носчиком
Набл
анемиях
равлени
нообраз
Наис
ляется

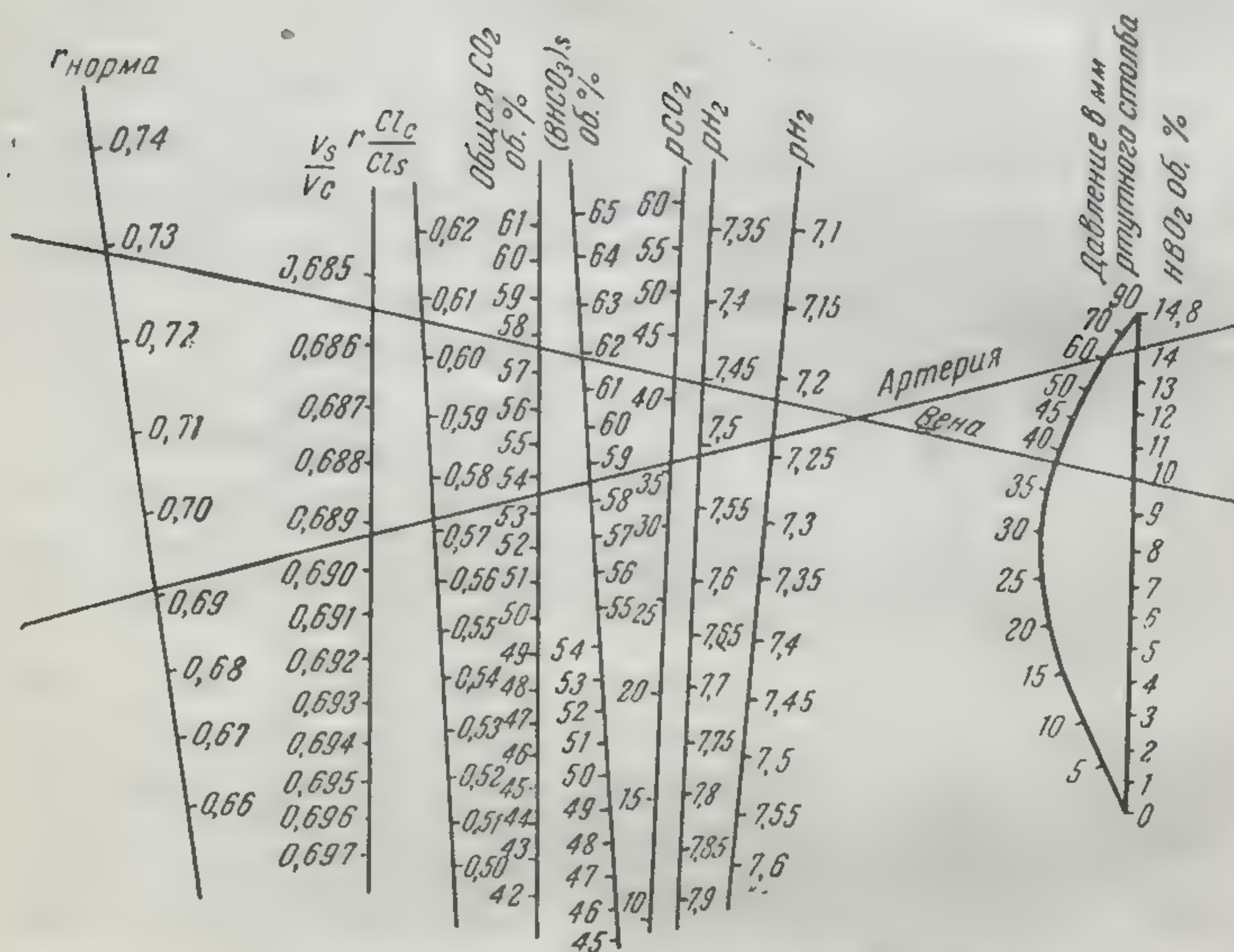


Рис. 34. Номограмма показателей кислородного бюджета в организме при микседеме.

изучение парциального давления кислорода в артериальной крови является чрезвычайно важным в понимании картины патологического процесса и динамики его развития.

Глава IV

АНЕМИЧЕСКИЙ ТИП КИСЛОРОДНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Анемическая гипоксия обязана своим возникновением в организме нарушению доставки тканям кислорода гемоглобином вследствие уменьшения содержания его в крови либо нарушения его способности служить переносчиком кислорода.

Наблюдается эта форма кислородного голодания при анемиях различного происхождения, а также при отравлении угарным газом и различными метгемоглобинообразователями.

Наиболее простой по механизму возникновения является гипоксия после однократной массивной крово-

потери. Главной причиной развития ее является уменьшение количества гемоглобина в крови.

Несравненно более сложные отношения возникают при злокачественных анемиях. Здесь имеет место не только уменьшение количества в крови эритроцитов и гемоглобина, но и частичная инаktivация сохранившегося гемоглобина. Это объясняется тем, что при злокачественной анемии нарушается эритропоэз, т. е. синтез эритроцитов и гемоглобина в костном мозгу. Имеются данные о нарушении при этом структуры белкового компонента гемоглобина — глобина. На процесс переноса кислорода гемоглобином при этом влияет также наличие регенеративных форм эритроцитов в крови, явления гемолиза и т. д.

Наиболее характерной особенностью анемической гипоксии является уменьшение кислородной емкости гемоглобина. Одновременно происходит уменьшение содержания кислорода в артериальной крови, что ведет к снабжению тканей кислородом под низким парциальным давлением его. Содержание кислорода в венозной крови также снижается из-за повышенного потребления его тканями.

Схематически можно себе представить, что для анемического типа гипоксии характерно нормальное насыщение кислородом артериального гемоглобина при малом его количественном содержании. Так как потребность тканей в кислороде либо в норме, либо повышена, то ткани получают максимум кислорода из малого количества гемоглобина, циркулирующего в крови. Содержание кислорода в артериальной крови низкое при почти нормальном его парциальном давлении. Содержание кислорода в венозной крови значительно уменьшено против нормы, как и парциальное давление (рис. 35). Форма кривой диссоциации оксигемоглобина при анемической гипоксии несколько необычна. Кривая в своей верхней инфлексии имеет некоторое уплощение, что уже позволяет предположить отклонение от нормы.

Приведенные соотношения, характеризующие состояние кислородного снабжения организма при анемической гипоксии, можно рассматривать лишь как схему, не отражающую, однако, с достаточной полнотой всего многообразия проявлений различных вариантов анемической гипоксии. Достаточно указать на данные, полу-

ченые Кемпбеллом и Пултоном относительно парциального давления O_2 и CO_2 в тканях при различных формах анемической гипоксии (кровоупускание, гемолиз и отравление окисью углерода). Так, при потере 50% гемоглобина парциальное давление O_2 в тканях снижается до 22 мм ртутного столба против 40 мм в норме.

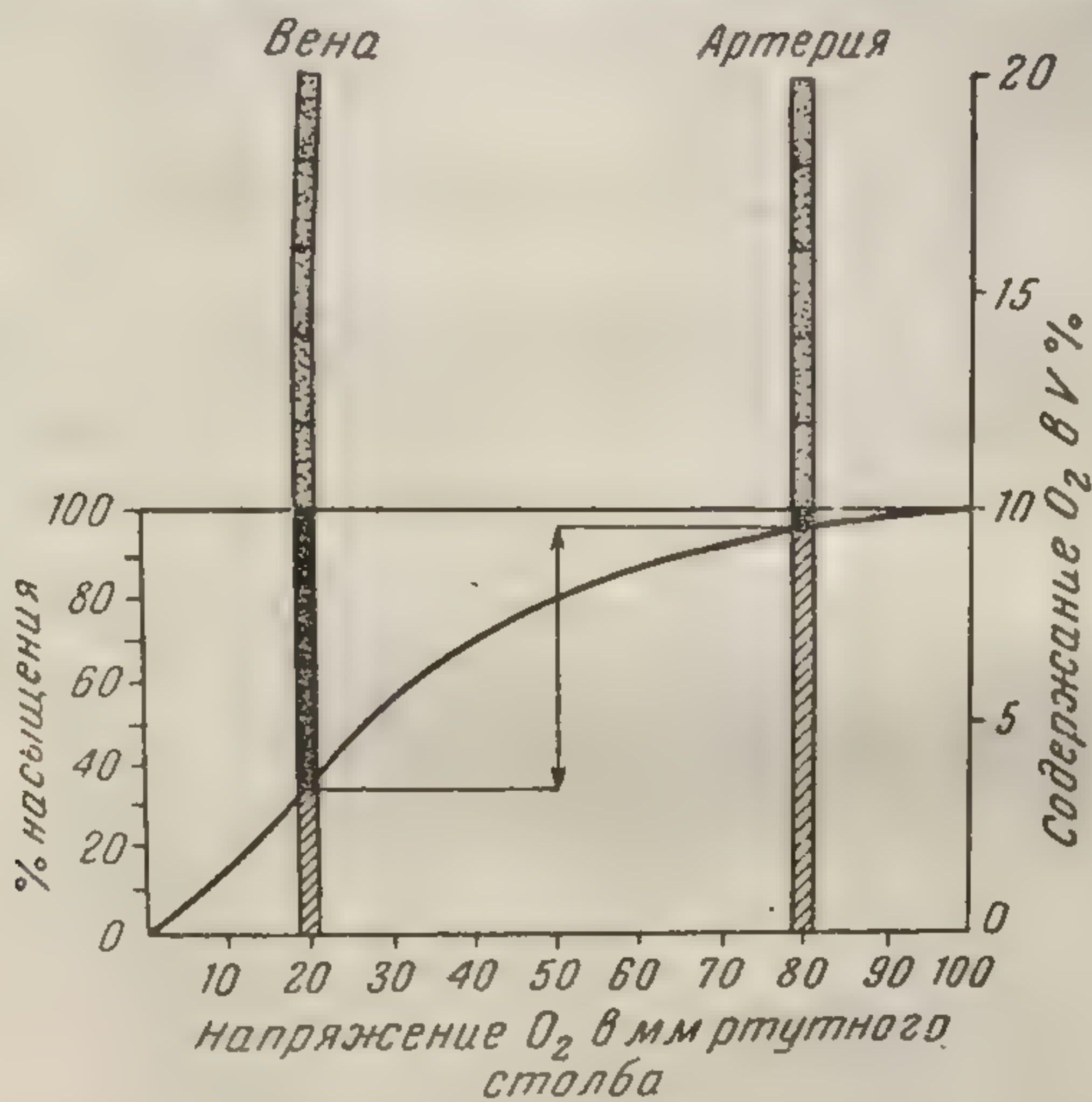


Рис. 35. Кривая диссоциации оксигемоглобина при анемической гипоксии (по Менсу).

Аналогичное снижение отмечено при гемолизе. Однако при наличии 50% $COHb$ парциальное давление в тканях снижается до 12 мм (табл. 10).

Таблица 10

	Давление O_2 в тканях		Давление CO_2 в тканях	
	мм ртутного столба	% нормы	мм ртутного столба	% нормы
Норма: вдыхание воздуха с содержанием 21% кислорода	40	100	47	100
Кровоупускание (потеря 50% гемоглобина)	28	70	42	90
Гемолиз (потеря 50% гемоглобина)	24	60	37	80
Отравление CO (50% гемоглобина связано)	12	30	33	70

Данные, приведенные в табл. 10, иллюстрируют, что потеря 50% гемоглобина при различных формах анемической гипоксии в разной степени отражается на состоянии парциального давления кислорода в тканях. Ясно, что кислородный бюджет организма, потерявшего половину крови, извращен не в такой степени, как при насыщении половины всего содержащегося в крови гемоглобина угарным газом.

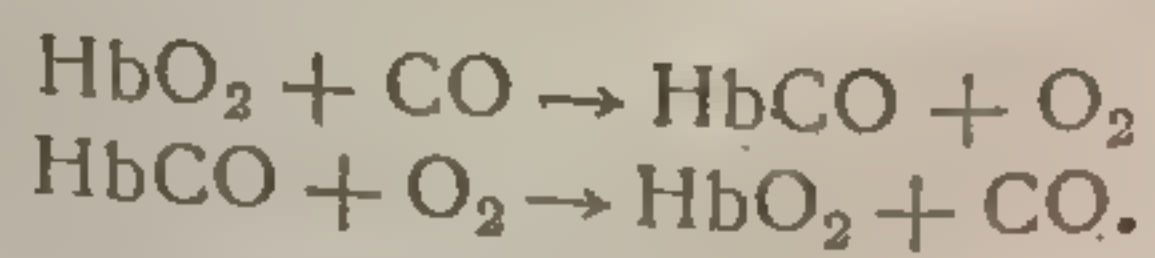
ОТРАВЛЕНИЕ ОКИСЬЮ УГЛЕРОДА

Возникновение кислородной недостаточности организма при отравлении окисью углерода объясняется свойством гемоглобина вступать с этим газом в обратимое, но очень стойкое соединение, получившее название карбоксигемоглобина.

Оксись углерода связывается с тем же элементом в молекуле гемоглобина, что и кислород, — с двухвалентным железом. Соединение гемоглобина с СО дает *in vitro* вишнево-красное окрашивание, что является простейшим тестом на наличие карбоксигемоглобина в растворе. Идентичность механизма связывания гемоглобина с СО и кислородом показали Гастингс, Сендрой, Мёрри (при этом в одинаковой мере повышается кислотность гемоглобина).

Максимум связывающей мощности гемоглобина с СО при атмосферном давлении на уровне моря также одинаков, т. е. 1 г гемоглобина связывает 1,34 мл СО. Однако «сродство» гемоглобина человека к СО приблизительно в 360 раз выше, чем к кислороду. Известно, что даже небольшие концентрации окиси углерода могут вытеснять кислород из оксигемоглобина и наличие 0,1% СО во вдыхаемом воздухе может превратить 50% НЬ в НЬСО.

Процесс присоединения СО к гемоглобину в присутствии оксигемоглобина можно себе представить как одновременно протекающие и взаимно сопряженные реакции:



Скорость этих реакций зависит от давления O_2 и СО в данной среде.

Условия равновесия наступают при давлении СО в 250 раз меньшем, чем давление O_2 . «Сродство» гемоглобина к СО, следовательно, обуславливается результирующей двух процессов — ассоциации и диссоциации СО. Ассоциация СО происходит в 10 раз медленнее ассоциации O_2 , в то время как диссоциация оксигемоглобина по сравнению с диссоциацией НbСО происходит

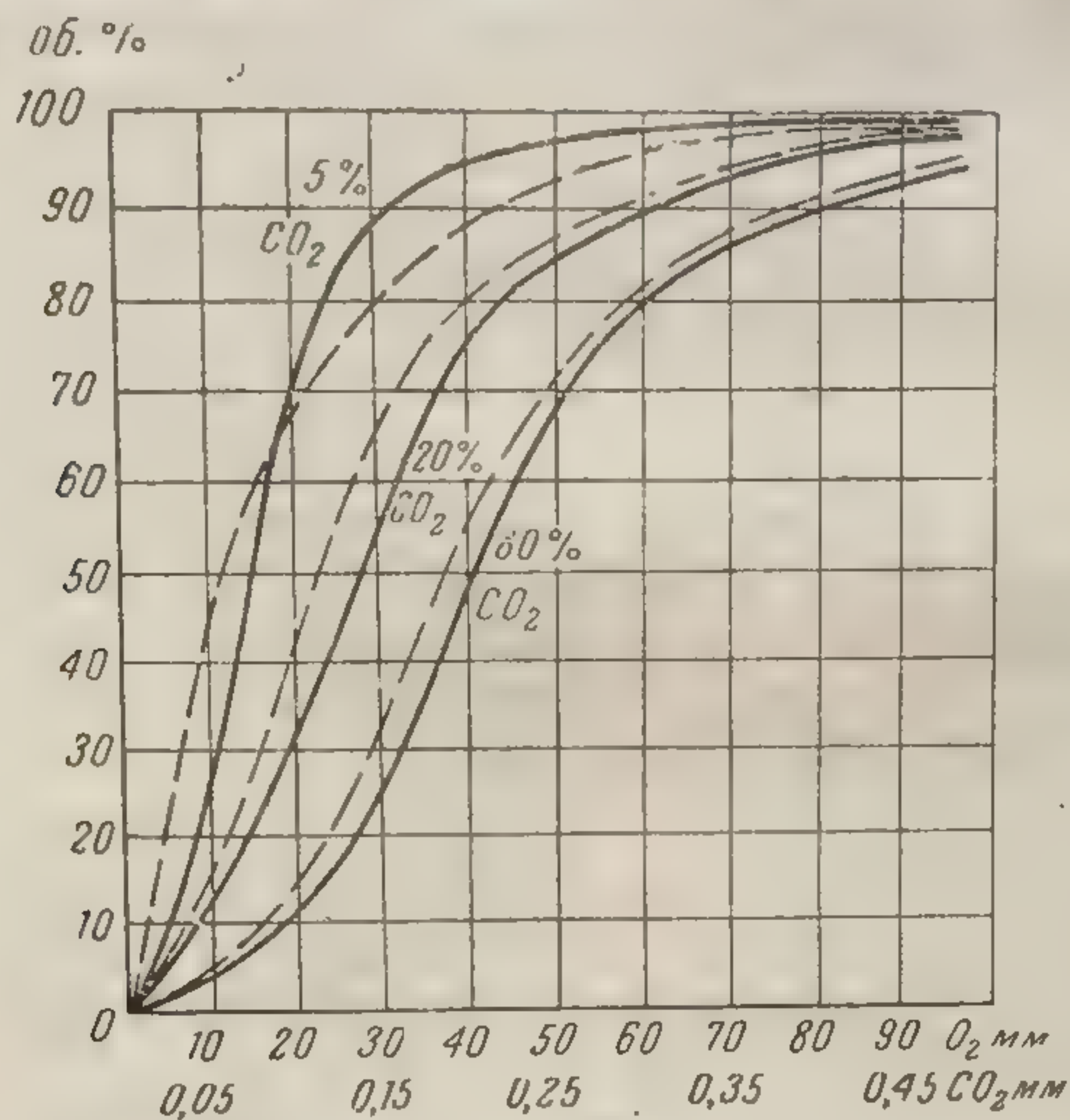
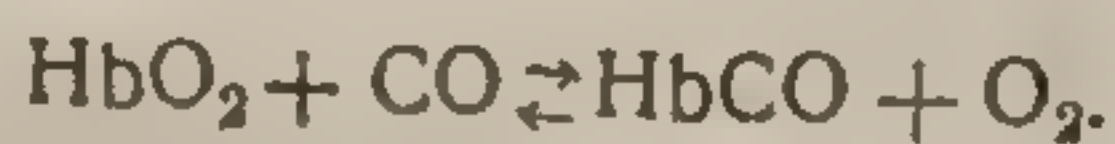


Рис. 36. Кривые диссоциации оксигемоглобина (пунктирные линии) и карбоксигемоглобина (сплошные линии) при изменении парциального давления CO_2 .

в 3600 раз быстрее (Е. К. Жуков). Вот почему отравление СО наступает при ничтожной концентрации этого газа во вдыхаемом воздухе.

«Сродство» СО к гемоглобину варьирует у различных видов животных. Температура оказывает такое же влияние на кривую диссоциации НbСО, как и на кривую диссоциации Нb O_2 . Повышение температуры также снижает сродство гемоглобина к СО. Свет значительно понижает сродство СО к гемоглобину, но мало влияет на сродство гемоглобина к кислороду. Известно, что освещение способствует вытеснению СО из его соединения с гемоглобином как *in vitro*, так и *in vivo*.

Кривая диссоциации HbCO , как и кривая HbO_2 , зависит от парциального давления CO_2 . Так называемый феномен Бора сохраняет здесь свое значение. Кривая диссоциации HbCO , полученная в условиях сатуратора с раствором гемоглобина (рис. 36), показывает, что при парциальном давлении кислорода 50 мм ртутного столба 95% гемоглобина превращается в оксигемоглобин, в то время как для получения 95% карбоксигемоглобина необходимо парциальное давление окиси углерода 0,2 мм. То же показано и для условий полного насыщения гемоглобина. Стопроцентное насыщение гемоглобина O_2 достигается при парциальном давлении кислорода 100 мм ртутного столба, для получения 100% насыщения гемоглобина CO требуется парциальное давление CO 0,45 мм. Когда же гемоглобин соприкасается одновременно с O_2 и CO , то, как уже упоминалось, реакция гемоглобина с кислородом и CO наслаиваются друг на друга:



Реакция образования карбоксигемоглобина в присутствии кислорода идет до тех пор, пока при данной концентрации реагирующих веществ не будет достигнуто равновесие.

Конечно, скорость, с которой устанавливается равновесие, зависит в основном от концентрации окиси углерода и ее отношения к количеству кислорода во вдыхаемом воздухе.

При этом следует учитывать дыхательный объем воздуха, меняющийся в зависимости от состояния организма, выполняемой работы, от возраста, степени тяжести отравления и ряда биологических особенностей организма.

Практически для того, чтобы в крови содержались равные концентрации HbCO и HbO_2 , концентрация CO во вдыхаемом воздухе должна составлять $\frac{1}{250}$ или $\frac{1}{300}$ концентрации O_2 , что при нормальном содержании O_2 в атмосферном воздухе равном 20,93 об.% составит $\frac{20 \cdot 93}{250} = 0,084$ об.% (рис. 37).

При отравлении CO вначале имеет место моментальная абсорбция CO . После 1 минуты вдыхания сме-

си, состоящей из 10% СО и 90% воздуха, кровь собаки содержит 60% НbСО, т. е. около 15 мл СО в 100 мл крови.

В дальнейшем скорость прогрессивно уменьшается и, наконец, абсорбция совершенно прекращается, когда количество СО, фиксированное гемоглобином, достигает максимума и когда, как мы уже указывали, будет достигнуто равновесное состояние, причем количество НbСО в крови при неизменяющихся условиях остается стабильным.

Отношение НbСО к общему количеству Нb в определенном объеме крови принято называть коэффициентом отравления. При умножении этого коэффициента на 100 мы получаем процент Нb, превращенного в НbСО. Например, коэффициентам 0,1; 0,2 и 0,3 соответствует 10, 20 и 30 НbСО.

Однако отравление СО в живом организме протекает значительно сложнее, чем при только что описанных соотношениях. При отравлении СО наряду с образованием НbСО происходит также изменение свойств оставшегося интактного гемоглобина. Это находит отражение в ходе кривой диссоциации оксигемоглобина.

Как показывает рис. 38, кривая диссоциации оксигемоглобина в присутствии карбоксигемоглобина приближается к гиперболическому типу. Таким образом, если при 50% насыщении кислородом оксигемоглобин в нормальных условиях диссоциирует при парциальном давлении кислорода, составляющем приблизительно 35 мм ртутного столба, то в присутствии карбоксигемоглобина диссоциация оксигемоглобина при той же степени насыщения гемоглобина кислородом происходит при парциальном давлении O_2 12—15 мм. При наличии в крови одновременно окси- и карбоксигемоглобина имеют место сопряженно протекающие реакции диссоциации обоих этих соединений.

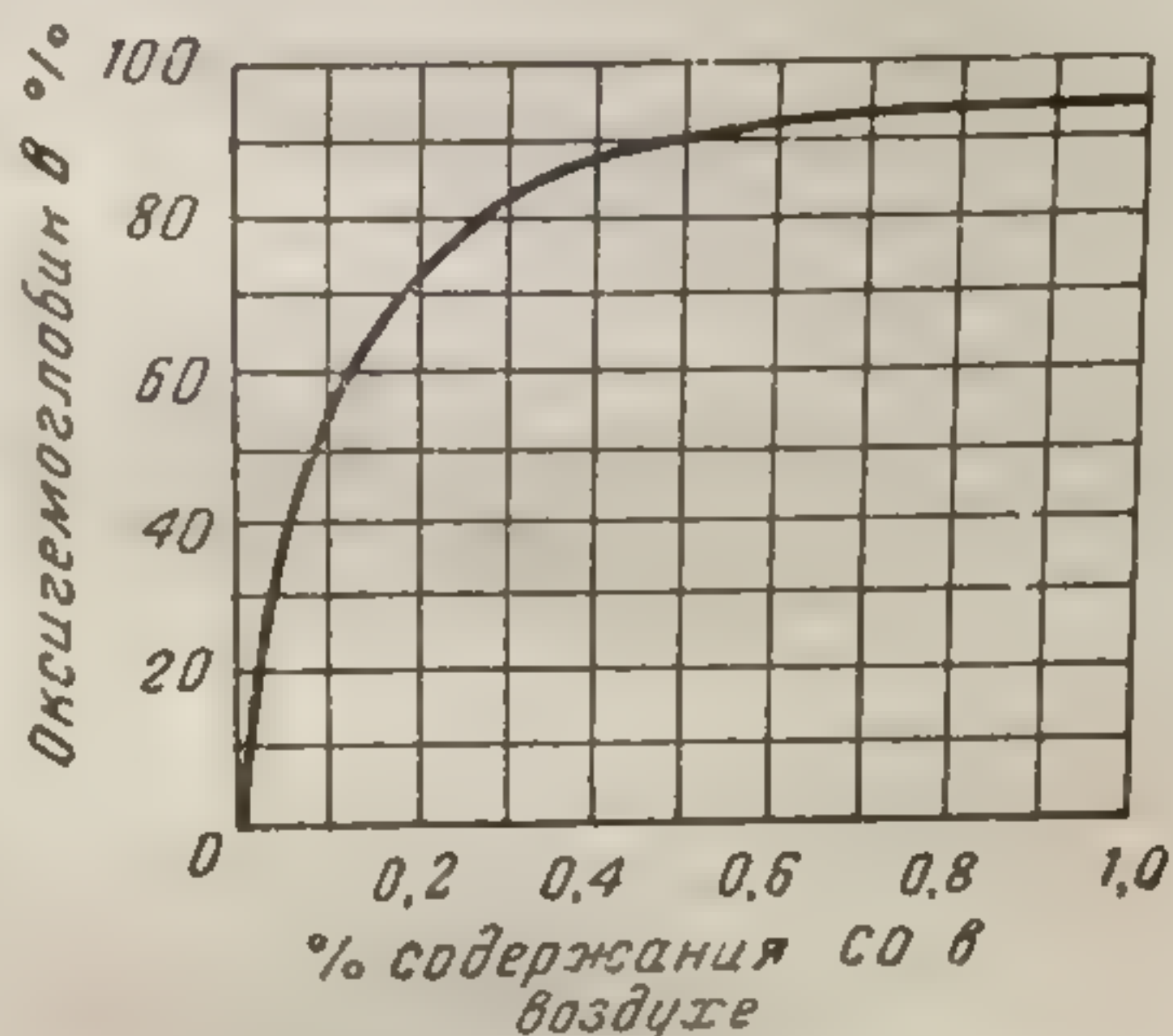


Рис. 37. Кривая содержания СО в крови при 15° и при определенном процентном содержании СО в воздухе.

При этом в зоне низкого парциального давления кривые диссоциации карбокси- и оксигемоглобина претерпевают парадоксальные изменения.

Кривые диссоциации карбоксигемоглобина, полученные при большом содержании углекислоты, показывают, что прочность связи гемоглобина с окисью углерода при этом уменьшается, что и

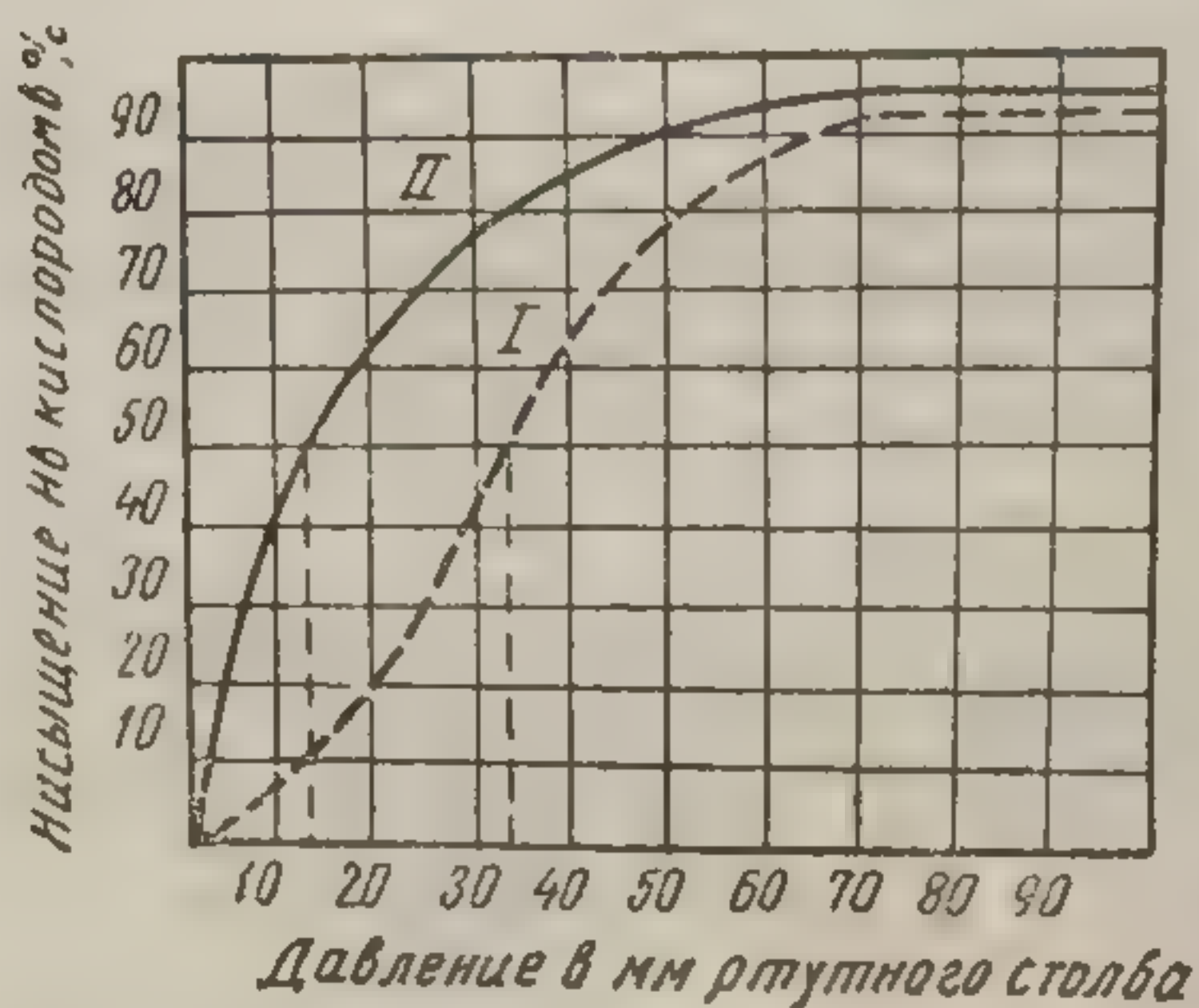


Рис. 38. Кривая диссоциации оксигемоглобина (I) в норме и кривая диссоциации оксигемоглобина (II) в присутствии карбоксигемоглобина (по Холдену).

этом служит достаточным обоснованием для терапевтических мероприятий (карбоген). Однако наиболее важным является направление нижней инфлексии этих кривых. Она представляется более отклоненной вправо, чем соответствующие кривые HbO_2 , особенно в области низких парциальных давлений кислорода. Эта способность HbCO к лучшей диссоциации при низких парциальных давлениях O_2 ярко отражена на при 5% CO_2 . Особенно отчетливо здесь выступает следующее явление. В то время как кривая диссоциации HbCO в своей верхней инфлексии имеет ясное отклонение влево и является более гиперболической, чем соответствующая кривая диссоциации HbO_2 , в нижней инфлексии она оказывается ниже, чем кривая диссоциации HbO_2 . Известное положение о парадоксальном влиянии CO , вызывающем насыщение гемоглобина при низком напряжении кислорода, при учете этих данных становится более понятным. Это парадоксальное влияние CO заключается в том, что диссоциация HbCO в зоне низких парциальных давлений O_2 лучше, чем у HbO_2 . Освобождающийся при этом редуцированный Hb быстро подвергается насыщению кислородом, причем это зависит в свою очередь от количества редуцированного гемоглобина. S-образный характер кривой диссоциации HbO_2 в крови человека при наличии HbCO претерпевает также ряд изменений в зависимости от количества образованного HbCO . На рис. 39 показано,

этом уменьшается, что и служит достаточным обоснованием для терапевтических мероприятий (карбоген). Однако наиболее важным является направление нижней инфлексии этих кривых. Она представляется более отклоненной вправо, чем соответствующие кривые HbO_2 , особенно в области низких парциальных давлений кислорода. Эта способность HbCO к лучшей диссоциации при низких парциальных давлениях O_2 ярко отражена

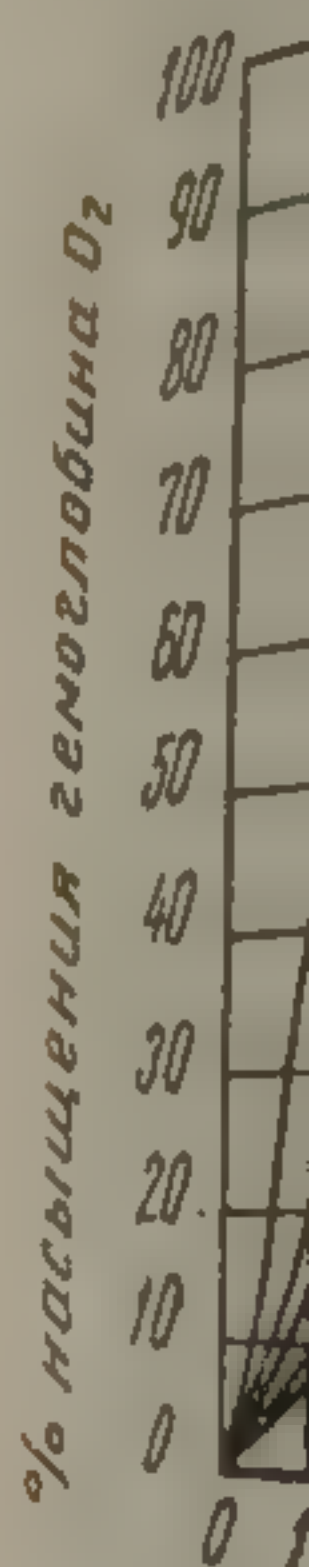


Рис. 39. Кривая диссоциации оксигемоглобина при наличии карбоксигемоглобина.

I — 0% на
II — 25%

что чем выше процент насыщения крови CO, тем форма кривой диссоциации HbO_2 больше приближается к гиперболе.

Наличие CO в крови, таким образом, становится препятствием для диссоциации HbO_2 и способствует нарастанию гипоксии. При наличии в крови 50% HbCO доставка O_2 тканям при данном проценте его насыще-

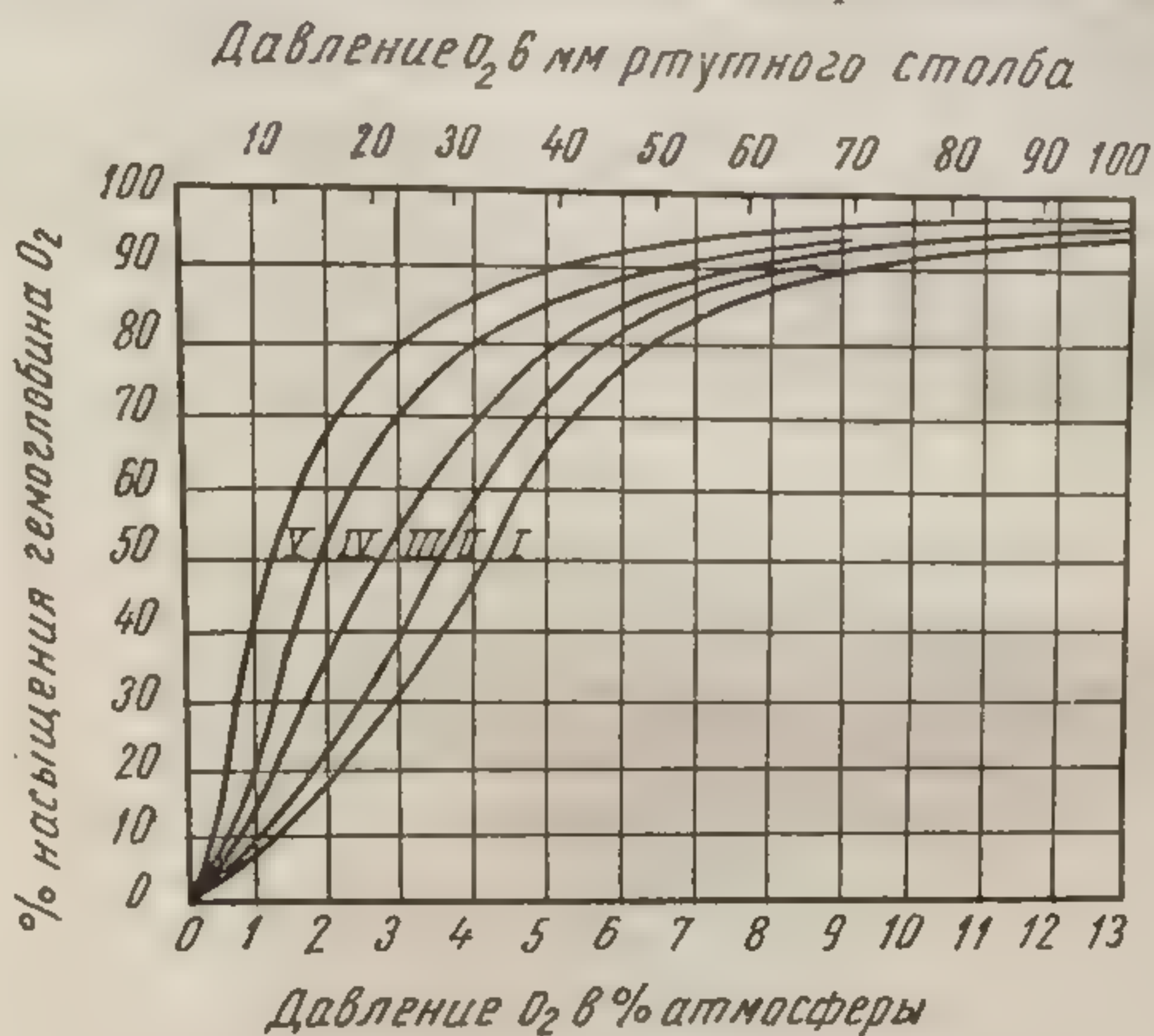


Рис. 39. Кривые диссоциации оксигемоглобина при различном насыщении крови окисью углерода.

I — 0% насыщения CO; II — 10% насыщения CO;
III — 25% насыщения CO; IV — 5% насыщения CO;
V — 75% насыщения CO.

ния в артериальной крови будет происходить при парциальном давлении O_2 в 3 раза более низком, чем в норме.

В настоящее время установлено, что симптомы кислородной недостаточности организма при отравлении угарным газом превосходят симптомы, вызванные уменьшением соответственного количества O_2 в крови. Ван Слайк считает, что причина большей интенсивности гипоксии при отравлении CO по сравнению с анемией заключается в том, что гемоглобин, оставшийся вне связи с CO, с исключительной прочностью удерживает кислород.

Таким образом, при отравлении угарным газом имеет место как препятствие для нагрузки гемоглобина

кислородом в легких, так и затруднение для разгрузки HbO_2 в тканях. Характер разгрузки оксигемоглобина в тканях при анемии, обусловленной отсутствием 40% гемоглобина, отличается от характера разгрузки HbO_2 при инактивации равного количества гемоглобина CO. Как показали Стэди и Мартин, кривая диссоциации при такой степени анемии сохраняет свою S-образность, давая резкое отклонение влево в верхней инфлексии, в

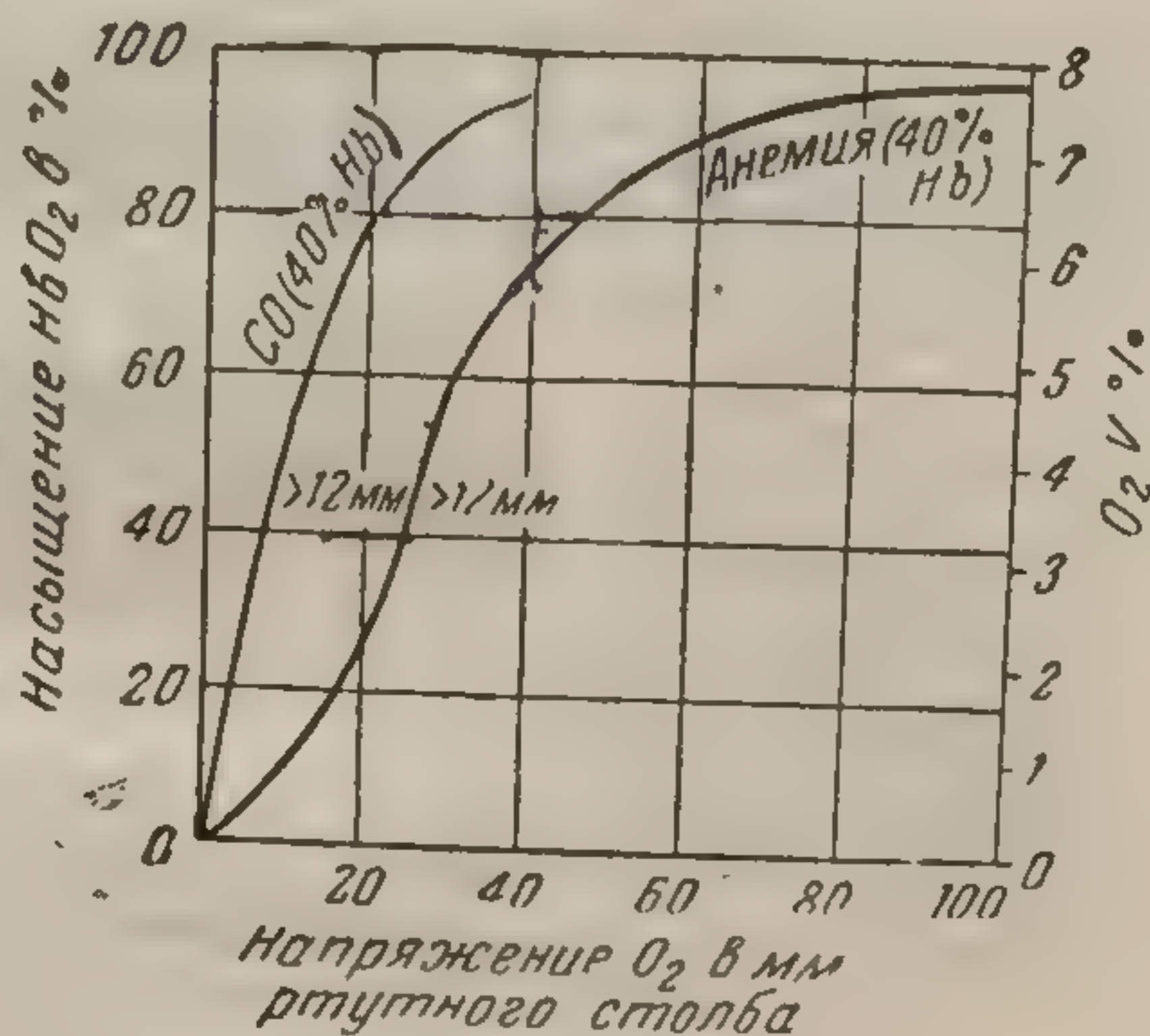


Рис. 40. Кривые диссоциации оксигемоглобина при отравлении CO (40% Hb) и анемии (40% HbO_2) по Стэди и Мартину.

то время как диссоциация оксигемоглобина при указанной степени инактивации гемоглобина при интоксикации CO будет идти по гиперболическому типу (рис. 40).

Таким образом, показателями кислородной недостаточности при отравлениях окисью углерода являются: снижение кислородной емкости гемоглобина, снижение содержания кислорода в артериальной крови, уменьшение артерио-венозного различия в содержании кислорода при низком коэффициенте использования его тканями и, наконец, уменьшение содержания в крови углекислоты.

Характер гипоксии при отравлении угарным газом изучен Холденом с достаточной точностью. Много опытов было поставлено автором на самом себе. Он выяснил, что пока содержание HbCO не превышает 20%,

отсутствуют признаки отравления. При 30% насыщения гемоглобина СО отмечались легкие симптомы отравления, однако всякое напряжение сопровождалось сердцебиением, головокружением, учащением дыхания и даже легким помутнением зрения.

Гендерсон и Хаггард приводят описание клинической картины отравления СО при различных концентрациях НbСО в крови (табл. 11).

Таблица 11

Клинические проявления отравления угарным газом
(при различных концентрациях НbСО в крови)

Коэффициент отравления	Физический эффект
0,10 (НbСО = 10%)	Отсутствие заметных признаков отравления. Одышка при физическом напряжении
0,20 (НbСО = 20%)	Те же симптомы, но более резко выраженные. В некоторых случаях головная боль
0,30 (НbСО = 30%)	Головная боль, раздражительность. Быстрая утомляемость, психические расстройства
0,4—0,5 (НbСО = 40—50%)	Головная боль, помрачение сознания, коллапс, потеря сознания
0,6—0,6 (НbСО = 50—60%)	Ускорение дыхания, пульса, обморок, дыхание типа Чейн-Стокса, кома, чередующаяся с судорогами
0,6—0,7 (НbСО = 60—70%)	Потеря сознания, поверхностное дыхание, смерть в случае долгого пребывания в отравленной атмосфере
0,7—0,8 (НbСО = 70—80%)	Быстрая смерть
Выше 0,8 (НbСО = 80%)	Неминуемая смерть

Клиническая картина отравления окисью углерода зависит не только от концентрации этого газа во вдыхаемом воздухе, но также от экспозиции и частоты дыхания. В наиболее общем виде различают две формы острой интоксикации (Ю. В. Другов): асфиктическую, где главные симптомы проявляются в виде церебральной гипоксии, и наблюдаемую реже синкопальную форму, характеризующуюся резким падением артериального давления с запустеванием периферической сосудистой системы. При синкопальной форме кожные покровы приобретают мертвенно бледную окраску. Вообще вся симптоматика при отравлении СО будет зависеть

в большой степени также и от того, на каком фоне произошло отравление. При этом имеет значение возраст, пол, физическая усталость, предшествующие заболевания, наличие анемии, поражения дыхательного и циркуляторного аппарата.

Необходимо подчеркнуть, что острое отравление окисью углерода протекает при явлениях тяжелой кислородной недостаточности в центральной нервной системе. Следствием этого является развитие следующих симптомов у отравленных СО: резкая головная боль, головокружение, общая слабость, тошнота, рвота, нарастающая мышечная слабость, потеря сознания, кома.

Нарастающему угнетению сенсорных функций при отравлении окисью углерода предшествует угнетение моторных функций в виде расстройства мышечных движений и других симптомов, что нередко мешает отравленному выйти из зоны поражения, хотя он и сознает угрожающую ему опасность. При резком отравлении окисью углерода у больных наблюдается частое и поверхностное дыхание, тахикардия, нарушение сосудистого тонуса в виде гипо- или гипертензии, изменения со стороны сердца, типичных для инфаркта миокарда. По выходе из коматозного состояния нередко наблюдается резкое возбуждение.

В качестве отдаленных последствий отравления окисью углерода, указывающих на несомненное поражение нервной системы, отмечаются психозы, протекающие с различными галлюцинациями, психические нарушения в форме корсаковского психоза, явления паркинсонизма и др.

В ткани нервной системы у умерших в результате отравления СО находят выраженные дегенеративные изменения (ожирение, гомогенизацию, отек, кровоизлияния, деструкцию ганглиозных клеток, некроз и некробиоз мозговой ткани) (Ф. И. Пожариский).

Гендерсон, исходя из своих наблюдений над отравленными людьми, предложил практическое правило, позволяющее приблизительно характеризовать степень интоксикации СО. Если произведение времени отравления на концентрацию СО в воздухе ниже 6, клинических симптомов нет, при 9 наблюдаются первые признаки отравления, при 15 — симптомы, угрожающие

жизни. На основе этих наблюдений можно считать, что содержание в крови 40% HbCO является опасным для жизни.

Ряд исследователей указывает на вероятность и возможность хронического отравления. Однако этот вопрос разработан недостаточно. Ван Слайк считает, что по аналогии с акклиматизацией к горным высотам возможна выработка организмом устойчивости к СО. Однако этот вывод не имеет достаточных оснований. Пользуясь той же аналогией с акклиматизацией к горным высотам, надо представить, что при различной чувствительности организма к окиси углерода у разных людей устойчивости к ней у них все же не развивается.

При воздействии окиси углерода на организм первые изменения наступают в тканях, наиболее чувствительных к понижению парциального давления O_2 , в первую очередь в капиллярной системе и особенно в капиллярах мозга, что выражается в повышении их проницаемости. По данным Л. С. Штерн и Г. Н. Кассиля, после отравления окисью углерода висмут быстро проникает из крови в спинномозговую жидкость. Было отмечено повышение внутричерепного давления. Все эти явления легко объясняют господствующий при интоксикации СО симптом головной боли.

При малых дозах СО развиваются головные боли типа мигрени, сопровождающие хроническое нездоровье, которое может прогрессировать в течение длительного периода даже при полном исчезновении СО из организма. Интоксикация окисью углерода вызывает ряд нарушений со стороны дыхания, кровообращения, кислотно-щелочного равновесия и других функций организма.

С этими данными не согласуются результаты исследования Асмусена и Чиоди, обнаруживших малое влияние на дыхательную и циркуляторную системы при наличии в крови 23—37% карбоксигемоглобина.

При дальнейшей разработке вопроса (Чиоди, Дилл и др.) оказалось, что при 52% HbCO в крови ни у человека, ни у животного не отмечается гипервентиляции в покое и щелочной резерв остается неизменным. При перфузии каротидных телец по методу Комроэ и Шмидта выяснилось, что гиперпноэ при отравлении СО не наступает до тех пор, пока артериальное парциальное давление O_2 сохраняется на достаточно высоком уровне.

Исходя из существенной роли хеморецепторов в создании гиперпноэ при низком артериальном парциальном давлении O_2 , указанные авторы считают, что при отравлении СО хеморецепторы в каротидной области не стимулируются, так как артериальное парциальное давление O_2 не снижено в значительной степени. К тому же дыхательный центр при отравлении СО угнетен, поэтому гиперпноэ не наступает, несмотря на повышение парциального давления CO_2 . Однако между данными Гендерсона и Хаггарда, Холдена, Кордые, Манна, Майера, Дотребанда имеется лишь кажущееся противоречие. В зависимости от степени отравления резко изменяется реакция со стороны дыхания и кровообращения.

При низком коэффициенте токсичности артериальное парциальное давление O_2 незначительно снижено. Парциальное давление CO_2 повышено, что вызывает гиперпноэ. В результате наступает нарушение кислотно-щелочного равновесия. Минутный объем крови незначительно нарастает.

Пользуясь данными Чиоди о парциальном давлении O_2 в венозной крови (27 мм ртутного столба) и нанося эти цифры на кривые диссоциации, полученные при различных степенях отравления, можно ясно представить себе, что артерио-венозное различие в содержании кислорода при неизменном парциальном давлении O_2 в артериальной крови будет варьировать в зависимости от степени отравления. Так, при 10% содержания НbСО артерио-венозное различие в содержании кислорода превышает норму, при повышении концентрации НbСО — снижено и при 75% насыщения гемоглобина СО — ниже нормального. При 50% содержании карбоксигемоглобина в крови минутный объем крови как компенсаторный фактор увеличивается в $1\frac{1}{2}$ раза.

Понятно, что при отравлении СО в организме имеется комбинация не только приведенных факторов, но и ряда других, возникающих в динамике гипоксического состояния. Так, вызванное вначале рефлекторное сужение периферических артериол сменяется их расширением с переполнением и стазом в капиллярах, тромбозами, кровоизлияниями, явлениями серозного воспаления, что влечет за собой насаивание элементов застойной гипоксии. Точно так же начальное повышение кровяного давления с переполнением системы верхней по-

лой вены при наступлении шоковых явлений часто сменяется падением артериального давления и переполнением воротной вены и нижней поллой вены. Это лишний раз доказывает, что гипоксия — это слишком сложный комплекс явлений, и как бы ни была стройна схема для их анализа, она не в состоянии охватить все многообразие процесса.

Таким образом, нарушение кислородного бюджета при отравлении окисью углерода в основном носит характер гематогенной гипоксии.

Имеется также предположение, что СО нарушает и тканевое дыхание. Нет необходимости доказывать, что поражение тканевого дыхания не может явиться доминирующим обстоятельством при острой СО-интоксикации, так как при тяжелом отравлении смерть наступит прежде, чем произойдет поражение тканевого дыхания этими газами. Наоборот, при легкой степени отравления концентрация газа вряд ли является достаточной, чтобы вызвать поражение тканевых энзимов. Экспериментально было доказано, что дыхательный фермент Варбурга (цитохромоксидаза) поражается при определенном отношении парциального давления СО и парциального давления O_2 , т. е.

$$\frac{(\text{энзим СО})}{(\text{энзим } O_2)} = \frac{p(\text{СО})}{pO_2}$$

Напомним, что СО соединяется с железосодержащим комплексом как дыхательного энзима, так и гемоглобина. Однако у гемоглобина и дыхательного фермента имеется различная степень сродства к кислороду и СО. Степень сродства для СО у дыхательного энзима меньше, чем у гемоглобина, поэтому дыхательный энзим будет прежде всего связываться с кислородом, но не с СО. Для повышения гистотоксической гипоксии требуются такие концентрации СО в атмосфере, при которых весь HbO_2 будет превращен в $HbCO$. Только после этого произойдет связывание СО с дыхательным энзимом. Однако при такой концентрации смерть наступит до появления тканевой гипоксии. Эти положения главным образом обоснованы экспериментально Холденом. Им было установлено, что при отравлении мыши СО в такой концентрации, при которой весь гемоглобин был превращен в $HbCO$, при даче кислорода под давлением

в 20 атм. в плазме растворилось около 4% кислорода, жизнь животного при этом была сохранена при полном выключении функции гемоглобина как переносчика кислорода. При повышении концентрации СО в атмосфере выше того его количества, которое требовалось для превращения всего Нb в НbСО, животные погибают, несмотря на доставку О₂ при 2 атм. Отсюда можно было сделать вывод, что токсичность СО связана только с нарушением доставки О₂ тканям, а не с непосредственным воздействием на них СО. В опытах Варбурга было показано, что концентрация СО должна достичь 1 атм., чтобы препятствовать клеточному катализу. Прямых доказательств действия СО на ткань нет.

Эти расчеты, однако, опровергаются все более и более накапливающимися данными из профпатологической и токсикологической практики по чрезвычайному поражению при отравлениях окисью углерода нервной системы, частому возникновению в ближайший период после отравления токсических пневмоний, накоплению окиси углерода в различных органах и тканевых жидкостях (легкие, печень, спинномозговая жидкость).

Так, Дринкер и др. показали, что в организме людей и животных происходит задержка СО в измененных эритроцитах, в очагах поражения (легкое, печень, мозг, мышцы). У одного отравленного было обнаружено в печени 33 мл СО на 1000 г, в мозгу — 27—33 мл на 1000 г ткани. Авторы объясняют это накопление СО его абсорбцией в очагах некроза.

Наличие подобных наблюдений должно настораживать врачей в смысле принятия ими при отравлениях окисью углерода особо интенсивных мер по освобождению организма больных от этого вещества. Одной из таких мер является интенсивная кислородная или кислородно-карбогенная терапия. Следует также обращать особое внимание на предотвращение возможности хронического отравления окисью углерода в производственных или бытовых условиях.

МЕТГЕМОГЛОБИНЕМИЯ

Превращение гемоглобина в метгемоглобин вызывает развитие в организме кислородной недостаточности, которая относится к анемическому типу. В клини-

ческой практике метгемоглобинемия — далеко не редкое явление в связи с наличием в природе весьма значительного числа веществ, образующих метгемоглобин.

Известно, что реакция образования метгемоглобина протекает внутри эритроцитов при воздействии на оксигемоглобин большого количества различных веществ, получивших в литературе название метгемоглобинообразователей. К ним относятся: красная кровяная соль, анилин, ацетанилид, нитробензол, нитрогазы, бертолева соль, хлорпикрин, хинон, гидрохинон, пирогаллол, водород, формальдегид, ряд лекарственных веществ (антифебрин, фенацетин, антипирин, пирамидон, сульфаниламиды — сульфидин, стрептоцид и др.), продукты жизнедеятельности пневмококков. В клинической практике известна метгемоглобинемия, возникающая в результате массивного поступления в кровь нитритов из кишечника при изменении флоры его. Наличие метгемоглобина обнаруживается в местах кровоизлияний и распада клеток.

Возникающая в результате образования метгемоглобина гипоксия имеет ряд особенностей, сближающих ее качественно с гипоксией при отравлении окисью углерода.

Основной причиной кислородной недостаточности при метгемоглобинемиях является уменьшение количества гемоглобина, участвующего в процессе переноса кислорода от легких к тканям. Когда это уменьшение достигает примерно 75% общего количества циркулирующего в крови гемоглобина, наступает смерть.

Предполагается, что как реакция восстановления метгемоглобина в гемоглобин, так и превращение оксигемоглобина в гемоглобин и метгемоглобин находятся в зависимости от парциального давления O_2 . Однако скорость образования метгемоглобина обусловлена количественным соотношением между оксигенированным, восстановленным гемоглобином и метгемоглобином. Скорость образования метгемоглобина из карбоксигемоглобина значительно меньше. Таким образом, под влиянием метгемоглобинообразователей часть гемоглобина эритроцитов превращается в метгемоглобин, исключаясь таким образом из своего участия в дыхательной функции крови. Реакция образования метгемоглобина обратима, поэтому метгемоглобин с течением времени может превратиться в гемоглобин.

Установлено, что механизм метгемоглобинообразования при воздействии различных реагентов имеет свои отличительные особенности. Так, при действии окислителей (Конант, Физер) образование метгемоглобина зависит от количества имеющегося редуцированного гемоглобина. Чем ниже давление кислорода, тем легче идет образование метгемоглобина.

Некоторые метгемоглобинообразователи превращаются предварительно в другие вещества. Гейбнер показал, что гидрохинон является метгемоглобинообразователем после предварительного окисления его в хинон, а аминифенол — после превращения в аминохинон. По Гейбнеру, непосредственным метгемоглобинообразователем надо считать хинонимин и фенилгидроксиламин. По Гейбнеру и Родэ, реакция метгемоглобинообразования при фенилгидроксиламине происходит таким образом, что активированный кислород оксигемоглобина одновременно окисляет гемоглобин в метгемоглобин, а фенилгидроксиламин — в азоксибензол.

Было отмечено, что при воздействии анилина на кровь метгемоглобин начинает образовываться по истечении известного латентного периода (4 часа при 25°). За 16 часов, таким образом, происходит образование $\frac{1}{4}$ моля метгемоглобина на 1 моль анилина. Это наблюдение привело к мысли, что действие анилина сходно с действием ароматических веществ, изученных Гейбнером. Иначе говоря, метгемоглобинообразование наступает после доведения анилина до состояния активного метгемоглобинообразователя. Генкин допускает, что из анилина и нитробензола образуется фенилгидроксиламин, который и является непосредственным метгемоглобинообразователем.

Метгемоглобинообразование в организме человека встречается чаще всего у рабочих, соприкасающихся с дериватами ароматических каменноугольных смол (анилин, нитробензол и др.), а также при отравлении бертолетовой солью, формальдегидом и пр.

Наблюдаются также случаи аутоксической метгемоглобинемии. В клинической литературе описывается аутоксическая метгемоглобинемия в результате поступления в кровь нитритов при изменении кишечной флоры или извращении резорбции кишечного эпителия и уменьшения обезвреживающей функции печени. Так как

метгемоглобин встречается в местах кровоизлияний и гибели клеток, то к эндогенным метгемоглобинообразователям можно отнести также продукты клеточного распада. К. С. Косяков указывает, что триптофан, гликокол, ацетальдегид при контакте с гемолизированной кровью *in vitro* могут образовать метгемоглобин.

Таким образом, при ряде патологических состояний может иметь место эндогенное образование метгемоглобина, которое при этих формах принципиально не отличается от экзогенного метгемоглобинообразования.

Процесс образования метгемоглобина в организме носит обратимый характер. Предполагают, что он имеет место и в нормальных условиях, но в очень небольших размерах. Так как процесс образования и восстановления протекает с одинаковой скоростью, то метгемоглобин в нормальной крови не удается обнаружить. При нарушении баланса наступает аутоксическая метгемоглобинемия (эссенциальная). Давно известно (Кобер), что метгемоглобинообразование происходит неодинаково у разных видов животных. Собаки и кошки склонны к метгемоглобинообразованию, тогда как у кроликов оно идет плохо, что объясняют наличием у них большого количества редуцирующих веществ в крови. Это в свою очередь тесно связано с вопросом биологического восстановления метгемоглобина.

Под восстановлением метгемоглобина понимают обратный переход железа из окисной в закисную форму, что *in vitro* достигается воздействием сильных химических восстановителей.

В клинике и в эксперименте давно отмечено спонтанное восстановление метгемоглобина (Дитрих, Арон, Коберт). Сакураи наблюдал, что при прибавлении кашицы из различных органов (мышцы, печени) происходит ускорение этого процесса. Однако при этом спонтанном восстановлении имеется механизм, осуществляющий этот процесс. В начале Бароном и Харопом, затем Энгельгардтом было обнаружено, что в присутствии метиленовой сини дыхание кроличьих эритроцитов возрастает в несколько раз. Варбург объяснил этот феномен, выдвинув на центральное место превращение метгемоглобина. Схема Варбурга представляется в следующем виде:

1. Метиленовая синь + Hb + вода = лейкоформа метиленовой сини + Met. Hb.

2. Met Hb + углевод = гемоглобин + продукты окисления углевода + вода.

3. Лейкоформа метиленовой сини + O₂ = метиленовая синь + вода.

Таким образом, по Варбургу, метгемоглобин в эритроцитах восстанавливается в гемоглобин, сжигая глюкозу. Среди продуктов окисления Варбург обнаружил CO₂ и пировиноградную кислоту, которую он изолировал в виде фенилгидразона. В дальнейшем Вендель установил, что в безъядерных эритроцитах метгемоглобин восстанавливается в гемоглобин, окисляя молочную кислоту в пировиноградную. Шопот рядом тщательных исследований показал, что глюкоза неспособна непосредственно восстанавливать метгемоглобин, но биологическое восстановление метгемоглобина в ядерных, как и в безъядерных, эритроцитах происходит за счет дегидрирования молочной кислоты в пировиноградную. Этот гликолитический путь восстановления метгемоглобина является главным, но не единственным. В условиях подавления гликолиза (добавлением NaF) восстановление метгемоглобина все же имело место в ядерных эритроцитах. В ядерных формах процесс восстановления был выражен в одинаковой мере как до, так и после прекращения гликолиза. Это свидетельствует о наличии других путей обратного перехода метгемоглобина в гемоглобин. Рассмотренный механизм служит патофизиологическим обоснованием применения глюкозы в качестве терапевтического средства при метгемоглобинемии.

В клинических условиях, когда говорят о метгемоглобинемии, следует всегда производить количественное определение метгемоглобина. Как уже было указано, при образовании метгемоглобина имеет место постоянное присутствие и других дериватов гемоглобина. Поэтому диагноз метгемоглобинемии всегда должен быть подтвержден спектрофотометрическим определением метгемоглобина. Случаи, не подтвержденные таким анализом при наличии других клинических симптомов, характерных для метгемоглобинемии, ван Слайк относит к псевдометгемоглобинемиям. При метгемоглобинемии процент образованного метгемоглобина зависит от характера яда, продолжительности экспозиции и индиви-

дуальных особенностей организма. При отравлении средней тяжести метгемоглобин на следующий день уже не определяется спектроскопически. В тяжелых случаях его еще можно обнаружить в небольших количествах и в виде следов на 2-й и 3-й день (С. М. Генкин).

Характер гипоксии при метгемоглобинемии клинически почти не отличается от других гипоксических состояний и зависит от степени гипоксии, ее интенсивности, скорости развития гипоксических симптомов. Наиболее характерными в клинической картине являются симптомы со стороны нервной системы — головная боль, шум в ушах, слабость, тошнота, рвота и в тяжелых случаях отравления потеря сознания, кома. В легких случаях преобладает состояние сонливости и общей депрессии. Описанная симптоматология метгемоглобинемии является реакцией нервной системы на развитие анемической гипоксии. Таким же важным признаком при тяжелой метгемоглобинемии является цианоз. В основном цианоз обусловлен темно-коричневым цветом метгемоглобина в крови кожных капилляров и поэтому он будет более интенсивно выражен, чем цианоз, обусловленный наличием восстановленного гемоглобина.

С. М. Генкин считал, что при метгемоглобинемии при воздействии амидо- и нитросоединений известное значение для появления синевато-аспидной окраски покровов имеет наличие в артериальной крови, кроме метгемоглобина, известного количества восстановленного гемоглобина, временно инактивированного. Источником этого неактивного гемоглобина является процесс дemetгемоглобинизации. Суммарный редуцированный гемоглобин вместе с метгемоглобином и создает особый тип окраски кожи.

Кислородный бюджет организма при метгемоглобинемии характеризуется следующими данными. Основной обмен повышен, что свидетельствует о повышении при метгемоглобинообразовании, как и при других гипоксических состояниях, потребности тканей в кислороде. Возможности удовлетворения этой повышенной потребности весьма ограничены. Кислородная емкость крови снижена. Кривая диссоциации оксигемоглобина сдвинута вверх (рис. 41), приближаясь к гиперболическому типу, что указывает на повышение сродства гемоглобина к кислороду (Литарчек и сотрудники). Это отклонение

кривой диссоциации оксигемоглобина влево при метгемоглобинемии мало зависит от колебаний концентрации Н-ионов плазмы. Одновременно авторами наблюдалось повышение щелочного резерва плазмы. Последнее обстоятельство не находится в соответствии с клиническими данными.

При анилиновой метгемоглобинемии, по данным С. М. Генкина, величина резервной щелочности в острых

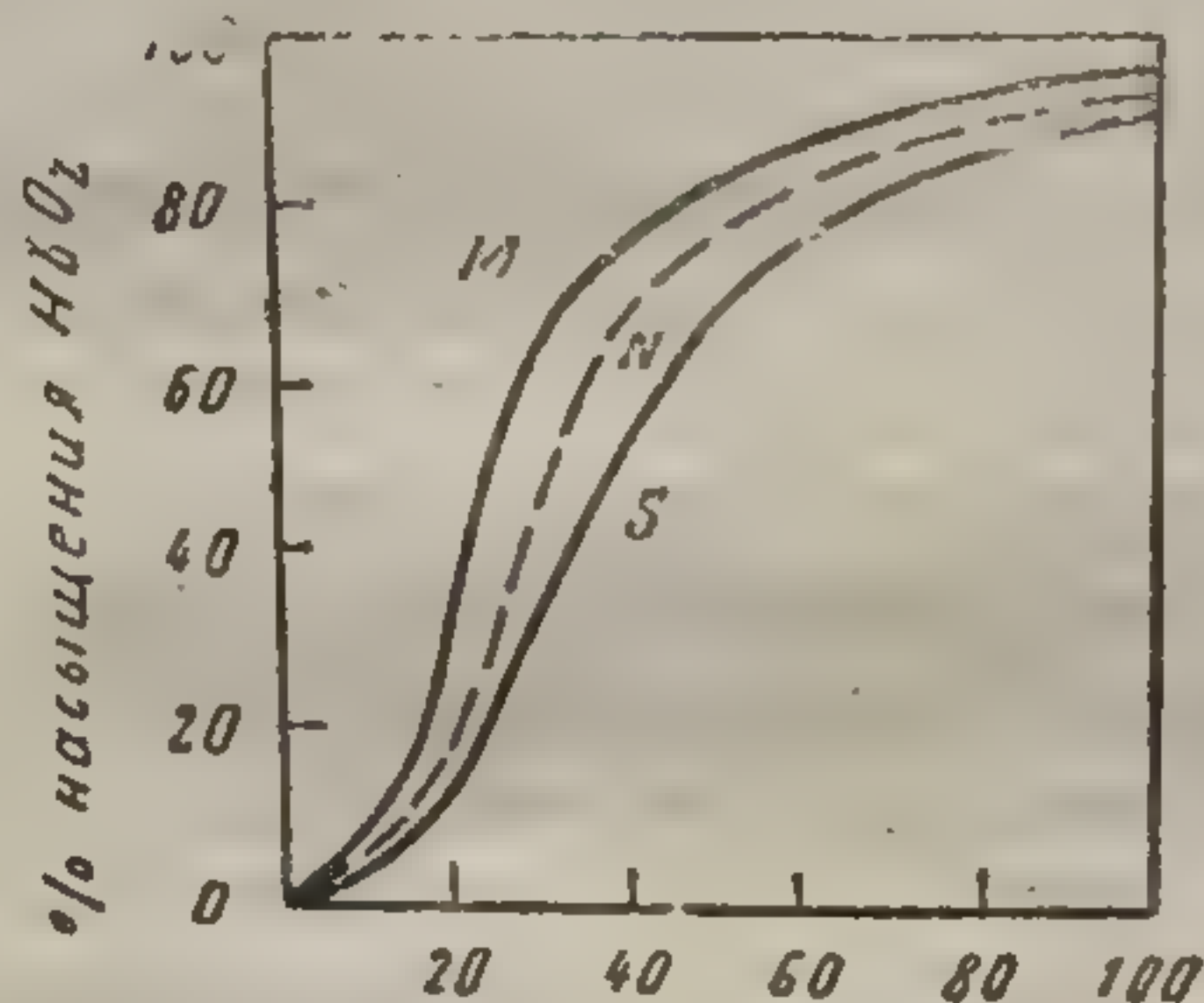


Рис. 41. Кривые диссоциации оксигемоглобина (N), сульфгемоглобина (S) и метгемоглобина (M)

случаях большей частью находится на низших их границах нормы. При наличии гипервентиляции с последующим снижением CO_2 в крови происходит компенсаторное снижение щелочного резерва. Отклонение кривой диссоциации оксигемоглобина влево отмечено также Дервизом. Н. А. Трегубов при изучении кривой диссоциации оксигемоглобина при метгемоглобинемии также установил отклонение ее влево (рис. 42). Снижение кривой диссоциации HbO_2 достигалось повышением содержания CO_2 в крови. Н. Н. Савицкий на этом основании считает применение карбогена при метгемоглобинемии вполне оправданы. Точных данных, объясняющих отклонение кривой диссоциации оксигемоглобина влево при метгемоглобинемии, до настоящего времени нет. По мнению Литарчека, это зависит от изменений структуры эритроцита в смысле изменения «истинной специфичности самого гемоглобина». Однако эти общие формулировки мало приближают к пониманию сущности процесса. Во всяком случае можно считать твердо установленным, что при метгемоглобинемии кривая диссоциации оксигемоглобина отклонена влево, и возможности утилизации тканями кислорода несомненно ухудшаются.

При метгемоглобинемии наряду с ухудшением процесса диссоциации оксигемоглобина содержание кислорода в артериальной крови снижается до очень низких величин. По данным А. М. Рашевской, при метгемогло-

бинемий, вызванной воздействием нитро- и амидосоединений бензола, содержание кислорода в артериальной крови достигает 9—4,3 об.%. Одновременно наблюдалась низкая кислородная емкость крови. По-видимому, в этих условиях доставка кислорода происходит при значительно сниженном парциальном давлении кисло-

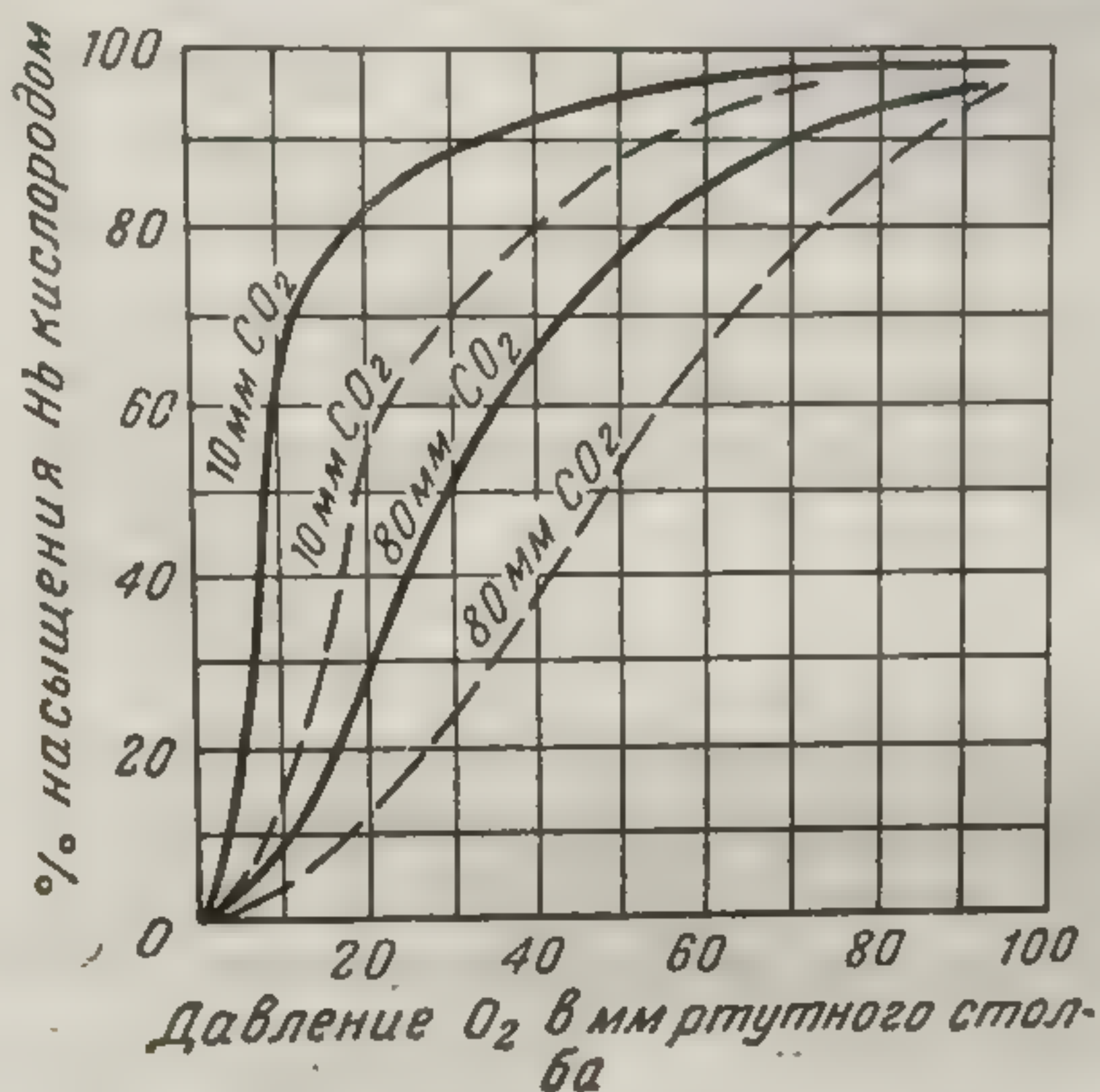


Рис. 42. Изменение кривой диссоциации оксигемоглобина в присутствии метгемоглобина при различных напряжениях CO_2 . Пунктирная линия — диссоциация оксигемоглобина в норме, сплошная линия — диссоциация оксигемоглобина той же крови в присутствии метгемоглобина.

рода в артериальной крови (приблизительно около 50 мм ртутного столба). Все явления со стороны нервной системы, как быстро преходящие, так и стойкие, обусловлены нарушением ее функции под влиянием низкого парциального давления кислорода. Однако стойкость изменений с выявлением параличей тесно связана с длительностью и интенсивностью этого воздействия, под влиянием которого нарушение функции может приобретать характер необратимых изменений.

А. М. Рашевская также обнаружила параллельно с понижением содержания кислорода в артериальной крови снижение артерио-венозного различия в содержании кислорода.

имеется гораздо меньше возможностей для дезинтоксикации.

В заключение следует остановиться на кислородной недостаточности, возникающей при образовании в организме сульфгемоглобина в результате отравления сероводородом.

Гемоглобин при этом теряет способность переносить кислород, а эритроциты, в которых образовался сульфгемоглобин, разрушаются. Механизм образования сульфгемоглобина и дальнейших превращений его изучен мало. Известно, что при этом железо активной группы гемоглобина соединяется с группой SH.

По-видимому, сульфгемоглобинемия далеко не редкое явление, так как в организме имеет место систематическое образование сероводорода в кишечнике и всасывание его в кровь. Активаторами реакции между гемоглобином и сероводородом являются, в частности, сульфаниламидные препараты. В этой связи становится ясной несовместимость одновременного назначения больным сульфаниламидных препаратов и сернокислой магнезии. Последняя ведет к образованию в кишечнике больших количеств сероводорода, а сульфаниламиды активируют в крови процесс образования сульфгемоглобина наряду с самостоятельным образованием метгемоглобина.

Сульфгемоглобинемия наблюдается у длительно работающих с тринитротолуолом, после лечения сульфаниламидами, фенацетином, ацетанилидом, а также при септицемиях (бактериемия *Clostridium Velchii*).

Характер кислородной недостаточности при сульфгемоглобинемии приближается к таковому при метгемоглобинемии с той лишь разницей, что сульфгемоглобинемия — явление необратимое.

Глава IV

ЗАБОЛЕВАНИЯ С ПРЕОБЛАДАНИЕМ АНЕМИЧЕСКОГО ТИПА ГИПОКСИИ

Рассмотренные нами типы анемической гипоксии (отравление СО, кровяные яды) относятся к типу токсических анемий, протекающих не как длительное заболевание, а имеющих эпизодический характер. Клиниче-

ская картина болезни всегда богата различными наслоениями, и тип гипоксии с прогрессированием заболевания и включением в него ряда новых патологических процессов приобретает комбинированный характер. С этой точки зрения так называемый чистый тип является схемой, необходимой для понимания путей развития патологии и аккомодации организма. Поэтому различные элементы, участвующие в кислородном бюджете организма, могут широко варьировать при заболеваниях даже с преобладанием анемического типа гипоксии. Кислородный бюджет организма будет неодинаков при анемии, протекающей без явлений гемолиза, и в том случае, если анемизация связана с разрушением эритроцитов, появлением гемосидероза и др.

Совершенно своеобразно будет складываться кислородный бюджет организма в регенеративном периоде при появлении форм эритроцитов, свойственных эмбриональному кроветворению. И, наконец, особый вариант кислородного бюджета выявится при клинической форме, известной как апластическая анемия. Сведения, помогающие дифференцировать указанные типы и устанавливать соответствующие градации, в настоящее время еще крайне недостаточны. О характере гипоксии при явлениях клинической анемии обычно судят по степени развития последней. Степень анемического состояния можно характеризовать клинко-физиологически с помощью четырех показателей.

1. Первый показатель известен под названием *цветного индекса* и представляет собой соотношение концентрации гемоглобина в процентах к норме и количества эритроцитов в процентах к норме.

При анемиях *цветной показатель* может уменьшаться в связи с уменьшением количества гемоглобина, превышающим падение числа эритроцитов. Если же уменьшение эритроцитов будет выражено резче, чем уменьшение гемоглобина, *цветной показатель* может быть выше единицы, что и отмечается при пернициозной анемии.

2. *Цветной индекс* является наиболее употребительным в клинике. Однако не менее важным является и так называемый *индекс железа*, представляющий собой отношение содержания железа в крови в миллиграмм-процентах к числу миллионов эритроцитов в 1 мм^3 крови.

3. Некоторые исследователи пользуются объемным индексом, выражающим средний размер эритроцитов в испытуемой пробе крови. Определение производится путем деления объема эритроцитов, полученного в гематокрите и выраженного в процентах к норме, на число эритроцитов в процентах к норме.

Изменения соотношения между объемом и числом эритроцитов могут дать ценные указания на средний размер эритроцита при анемии, что не лишено практического значения.

4. В такой же степени ценным является исследование индекса насыщения, который представляет собой выражение концентрации гемоглобина в эритроците, получаемое при делении содержания гемоглобина в процентах к норме на объем эритроцитов по гематокриту в процентах к норме.

Эти показатели ввиду простоты методики их определения являются чрезвычайно ценными для понимания формы анемии. Однако для уточнения многообразия картины анемической гипоксии они явно недостаточны.

Независимо от характера анемии всегда имеются налицо наиболее постоянные симптомы гипоксии: одышка при напряжении, онемение и дрожание рук, головные боли. Известен факт, что больные с анемией даже при чрезвычайно низком содержании гемоглобина сохраняют известную степень работоспособности. Следовательно, организм такого больного приспосабливается к создавшимся условиям.

О кислородном бюджете при анемии известно следующее. Основной обмен, по данным большинства авторов (Эберштадт, Графе, Лукьянов, Ролли, Волин, Туровец), повышен. По данным Графе, даже в тяжелых случаях анемии при содержании гемоглобина ниже 30% отмечается повышение основного обмена. Негели, Грасгейм отмечают, что даже в случаях практического выздоровления основной обмен остается повышенным. При гемолитических анемиях наблюдается понижение основного обмена, связанное, по-видимому, с тяжестью анемии. При развитии апластической анемии отмечено также понижение основного обмена. При развитии вторичных анемий всегда имеет место повышение основного обмена. При острых кровопотерях в эксперименте всегда наблюдается повышение газообмена (Фойт, Фре-

дерик, Лукьянов, Хари, Эберштадт и др.). При лейко-
миях различного генеза наблюдалось повышение основ-
ного обмена (Бузби и Сендифорд). То же отмечено и
при полицитемиях (Графе, Леви).

Повышение основного обмена различными авторами
трактовалось по-разному. Высказывалось предположе-
ние о лучшем использовании кислорода тканями при
анемии (Мор, Моравиц). Существовало мнение, что при
анемии имеет место стимуляция окислительной способ-
ности клеток токсическими продуктами (Мор). При-
чину повышения основного обмена видели также в уси-
ленной работе сердца и дыхательных органов. Между
тем ясно, что ускорение кровотока, увеличение систоли-
ческого и минутного объема являются скорее всего
средством, улучшающим доставку кислорода тканям, но
недостаточным для повышения основного обмена.

Как при всех видах гипоксии, в начале развития
патологического процесса имеет место возбуждение
нервной системы, повышение энергетических процессов,
что и отмечено у больных анемией, реагирующих на не-
значительную мышечную работу повышенной теплопро-
дукцией (Л. Р. Перельман). Этот период раздражения
нервной системы и реактивного ответа со стороны пери-
ферии зависит как от характера, так и от длительности
анемии, обуславливающей снижение парциального дав-
ления кислорода в артериальной крови, снабжающей
нервную систему. Так, при интоксикации окисью угле-
рода очень быстро падает напряжение кислорода в ар-
териальной крови, в то время как при пернициозной
анемии парциальное давление кислорода артериальной
крови дольше сохраняется на высоком уровне.

Таким образом, кислородный бюджет при различ-
ных типах анемий, встречающихся в клинике, будет
широко варьировать. Характер анемической гипоксии,
присущий каждому типу анемии, может отчетливо вы-
явиться лишь при изучении кривых диссоциаций окси-
гемоглобина. Наиболее изученными в этом отношении
формами анемии являются геморрагическая и токсиче-
ская анемии. При анемической гипоксии, наступающей
под влиянием геморрагии, Дервиз отметил сдвиг кривой
диссоциации оксигемоглобина вправо, снижение ее.
А. П. Белоусов исследовал диссоционные кривые HbO_2
при анемии, эритремии и сравнивал их с кривыми нор-

мальной крови человека. Им был также проведен спектрофотометрический анализ гемоглобина при указанных заболеваниях. По его данным, кривые диссоциации оксигемоглобина цельной крови при анемии отклоняются влево, т. е. кровь обладает повышенным сродством к гемоглобину, в то время как при эритремии отмечено пониженное сродство гемоглобина к кислороду и кривая диссоциации оксигемоглобина расположена ниже нормальной.

Анализ кривых диссоциации оксигемоглобина, полученных из гемолизированной крови больных анемией, эритремией и нормального человека, показал отсутствие различий в форме и расположении кривой. Автор приходит к выводу, что отклонение кривых диссоциации HbO_2 при анемии и эритремии объясняются не качественными отличиями гемоглобина, а характерными особенностями эритроцитов при данной патологии.

Снижение кривой диссоциации отмечает Коза при пернициозной анемии, а также Ричардс и Штраус. Минс и Бок указывают на снижение кривой диссоциации оксигемоглобина и повышение коэффициента утилизации при анемии.

Литарчек, ссылаясь на экспериментальные данные, полученные совместно со Штромбергом в физиологической лаборатории в Кембридже, указывает, что снижение кривой диссоциации оксигемоглобина при анемии обусловлено структурными изменениями гемоглобина. На основании перемещения полос, характерных для α -оксии и карбоксигемоглобина, и увеличения интервала между этими полосами Литарчек приходит к выводу об изменениях в глобиновом компоненте гемоглобина при различных формах анемии.

А. П. Белоусов, рассматривая абсорбционные кривые крови при анемии и эритремии, отмечает, что при одинаковой концентрации пигмента в растворе (1 г на 1 л) абсорбционные кривые при анемии, эритремии и у нормального человека располагаются на одном и том же уровне и одинаковы по форме. Коэффициенты Гюфнера колеблются в пределах нормы.

А. Г. Гинецинский указывает, что концентрация гемоглобина является весьма существенным фактором, определяющим кинетику реакции гемоглобина с кислородом, и что сродство к кислороду и кислородная емкость

при различных формах анемии зависят от концентрации гемоглобина в эритроците. По предварительным данным А. Г. Гинецинского, «при равной степени анемии транспорт кислорода при гипохромных формах может быть нарушен в значительно меньшей степени, чем при гиперхромных».

Механизм этого явления в настоящее время остается нераспознанным. Нам кажется, что фактов в данной области накоплено еще чрезвычайно мало. Еще не ясно, при каких формах и стадиях анемии наступает сгущение или разжижение крови. Точно так же трудно дифференцировать, при каких типах анемии наступают изменения в геме или глобиновом комплексе гемоглобина, когда имеется нарушение координационных связей и т. д.

В нашей лаборатории проведен ряд исследований по изучению форм кривой диссоциации при различных видах анемической гипоксии (П. Е. Сыркина, Э. И. Атаханов). Кривые диссоциации изучались у больных лимфатической и миелоидной лейкемией, апластической и пернициозной анемией — всего у 25 человек. Были также изучены формы кривой диссоциации оксигемоглобина при геморрагической (6 собак) и токсической форме анемии, вызванной отравлением фенил-гидразином (4 собаки).

На рис. 43 изображена типичная форма кривой диссоциации оксигемоглобина при лейкемии. Эта кривая принадлежит больной с лимфоидным типом лейкемии, но последняя не представляет существенных различий по сравнению с другими изученными нами видами лейкемии. По своей форме кривая сдвинута вниз и вправо с нарушением S-образности.

Анализ формы этой кривой позволяет считать ее одним из вариантов аккомодации гемоглобина к условиям тяжелой гипоксии, который, как мы уже указывали, встречается при высотной гипоксии. Процент насыщения кислородом артериальной крови представляется резко сниженным. В связи с этим парциальное давление кислорода артериальной крови также оказывается резко сниженным и достигающим своего критического уровня. Подобное состояние отмечено нами не у всех больных. У некоторых из них процент насыщения кислородом и парциальное давление O_2 артериальной кро-

ви почти не отличаются от нормы, у других эти величины слегка снижены.

При больших геморрагиях, полученных экспериментально, как показывает рис. 44, кривые диссоциации оксигемоглобина очень напоминают по своей форме начальную степень анемической гипоксии при лейкемии: тот же уклон в верхней инфлексии влево и такой же

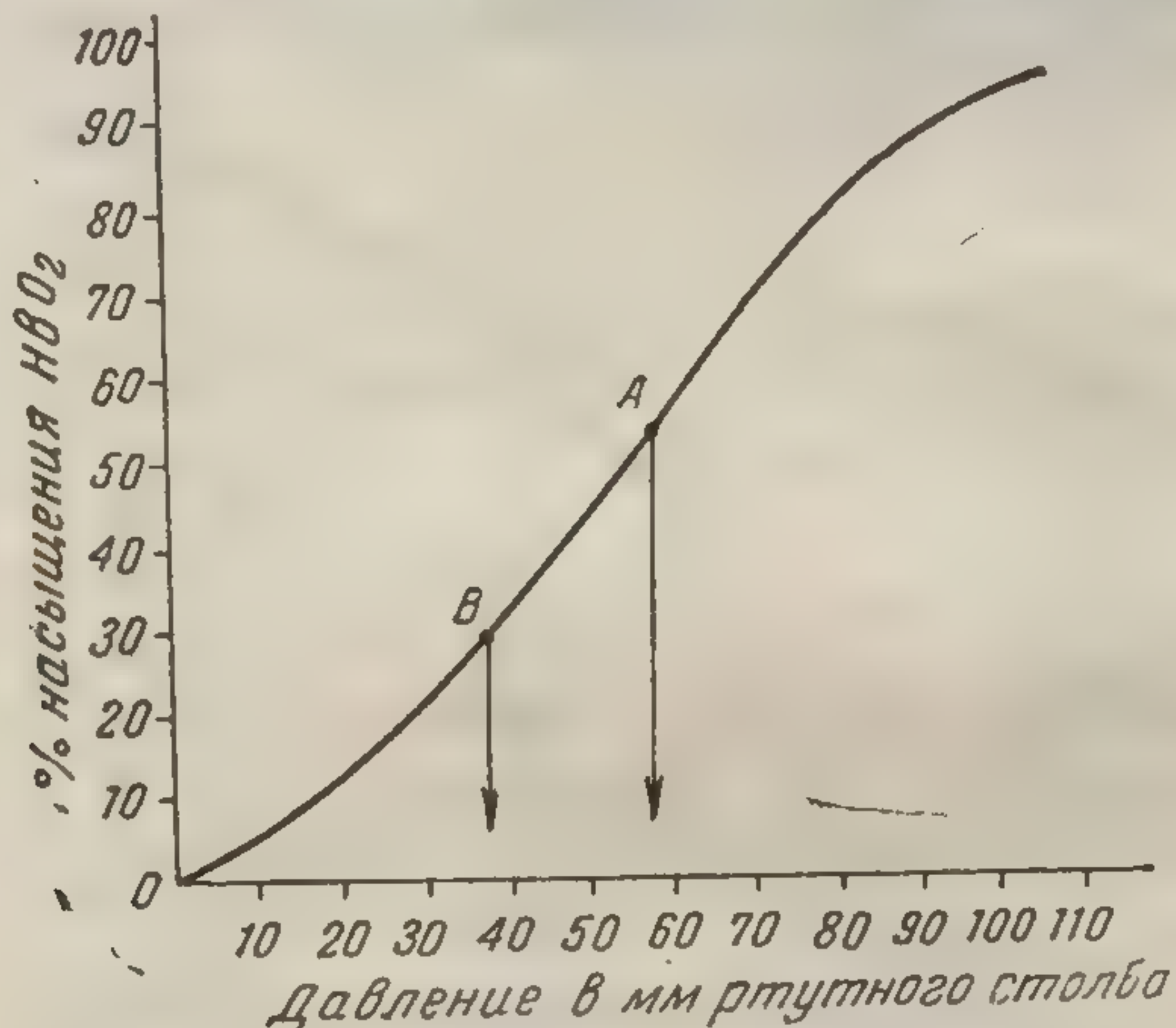


Рис. 43. Кривая диссоциации оксигемоглобина при лимфоидной лейкемии у больной Б. Нб 12%, эр. 3 940 000 в 1 мм³.

А — точка артерии; В — точка вены.

резкий сдвиг нижней инфлексии вправо. Но в общем вся кривая производит впечатление приспособленности к лучшей отдаче кислорода в условиях анемии.

Кривая диссоциации оксигемоглобина при геморрагии приводится не в целях сопоставления с кривой при лейкемическом типе, а для иллюстрации динамического характера аккомодационного механизма, который проявляется в виде изменения формы кривой диссоциации, начиная с той, которую она имеет при геморрагической анемии и которая незначительно отличается от хода нормальной кривой, до резко выраженного извращения ее формы, граничащей с полной потерей аккомодационных приспособлений, при лейкемии. При анемии, вызванной фенил-гидразином, т. е. при воздействии химического гемолитического агента, мы отметили уже в раннем периоде отравления отклонение кривой диссо-

циации вправо и вниз, т. е. ее снижение. Однако катастрофического снижения она достигает при хроническом введении гемолитического яда собаке (рис. 45). Введение малых доз фенил-гидразина производилось данному животному на протяжении 6 месяцев. Количество эритроцитов при этом достигло 1 000 000. Удивительное сходство с только что приведенной кривой представляет кривая диссоциации оксигемоглобина при бирмеровской

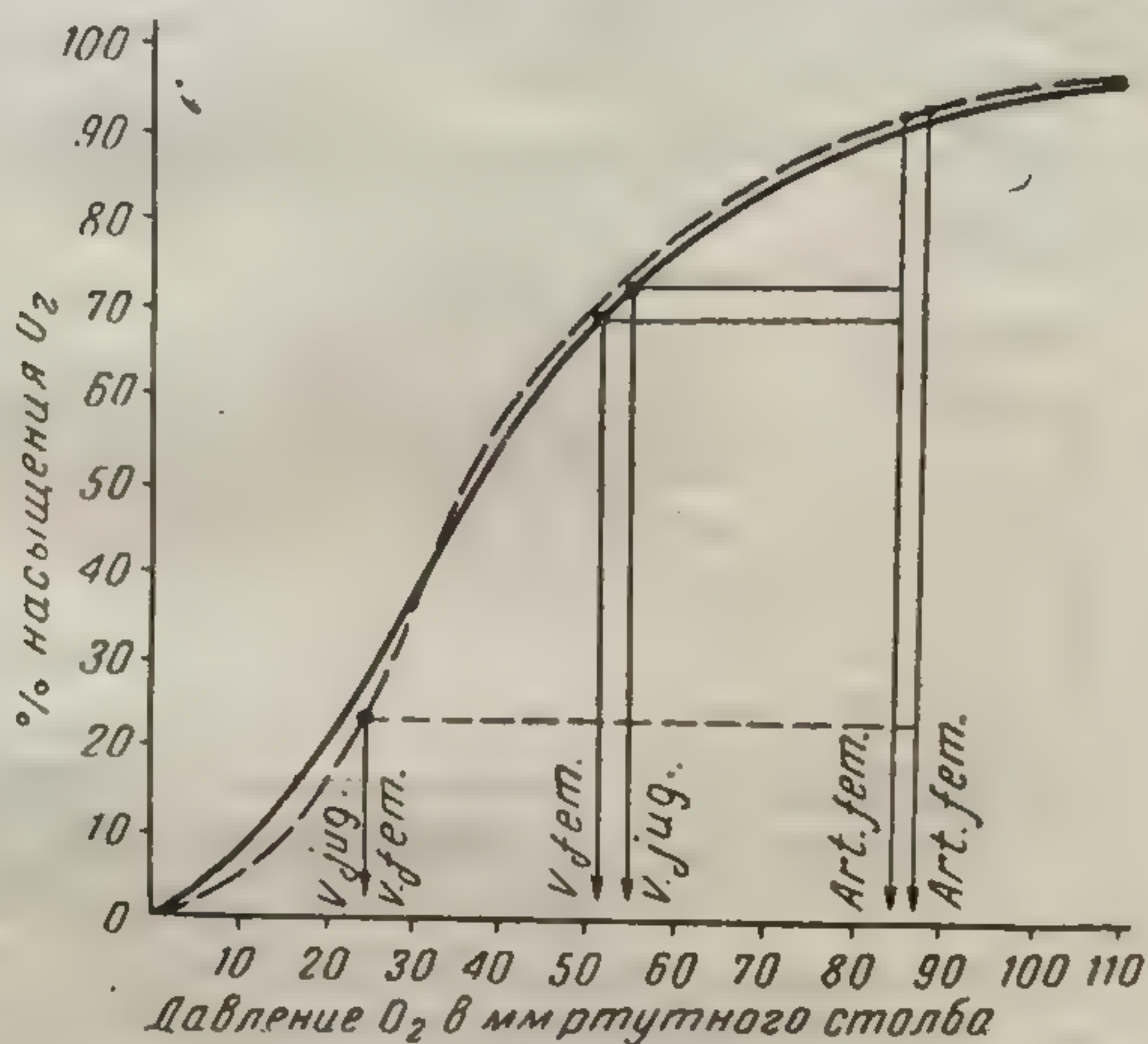


Рис. 44. Кривые диссоциации оксигемоглобина в норме и при геморрагии.
— норма; — — геморрагия.

анемии. Мы наблюдали 7 больных пернициозной анемией, у которых гемоглобина было 6—7%. Рис. 46 иллюстрирует кривую диссоциации оксигемоглобина больного С.

По своей форме приведенная кривая не отличается от остальных наблюдавшихся нами кривых при пернициозной анемии и может рассматриваться как типичная форма при данном типе анемии. Кривая резко отклонена вниз с полной потерей инфлексии. Процент насыщения кислородом артериальной крови резко снижен. Парциальное давление кислорода артериальной крови иногда несколько ниже нормы, чаще же резко снижено.

Пернициозная анемия представляет собой патологию, при которой имеется крайняя степень извращения эрит-

ропоеза. Хотя синтез гемоглобина при этом считается ненарушенным, характерным является увеличенное образование билирубина в плазме, что знаменует собой потерю кольцевого строения протетической группы гемоглобина. Также известно, что в норме лишь $1/140$ — $1/340$ гемоглобина является источником образования уробилиногена. При пернициозной анемии этим источником служит $1/10$ общего количества гемоглобина. Такие изменения гемоглобина не могут не выразиться

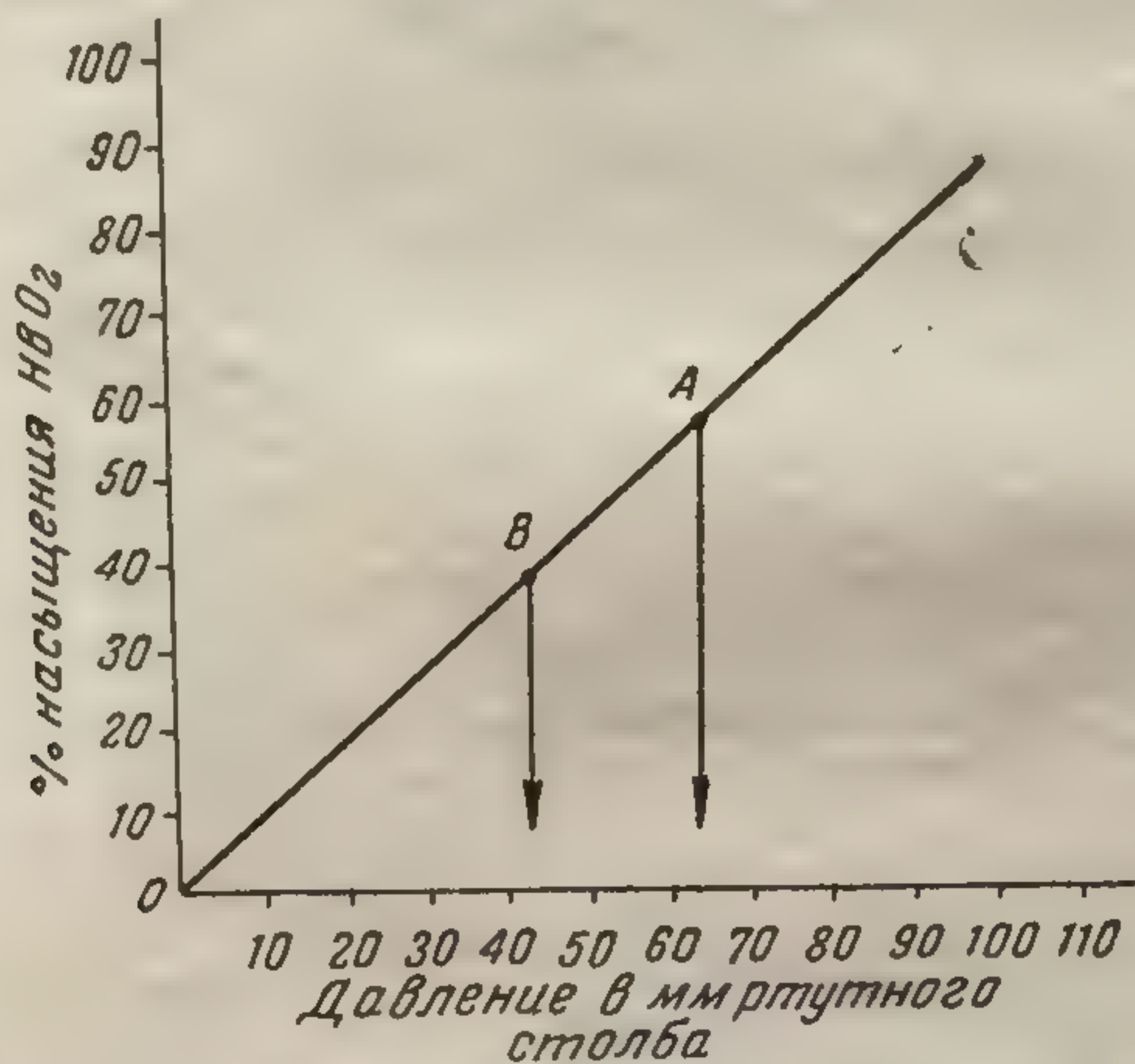


Рис. 46. Кривая диссоциации оксигемоглобина при лимфоидной лейкемии у больной Б. эр. 1 290 000 в 1 мм³).

в изменении формы кривой диссоциации оксигемоглобина, а также в резком снижении кривой насыщения кислородом артериальной крови и кислородной емкости.

Кислородная емкость крови представляет интерес, если ее рассматривать как величину, определяющую мощность гемоглобина. Эту мощность можно установить по количеству железа и его способности связывать кислород. При условии, что 1 г железа связывает 401 мл кислорода, емкость гемоглобина к кислороду считается нормальной. Исследователи, которые пользовались этим способом (Моравиц, Бутерфильд, Мазинг, Лешке и др.), у больных анемией отмечали нормальную величину кислородной емкости (при пернициозной и вторичных ане-

миях). Те же авторы, которые сопоставляли кислородную емкость с количеством гемоглобина, однородных результатов не получили. Между тем изучение кислородной мощности гемоглобина при анемической гипоксии представляет исключительный интерес. Так, при интоксикации окисью углерода важным является выяснение мощности гемоглобина в присутствии HbCO .

Обычно встречаемые в литературе указания на понижение кислородной емкости крови при метгемоглоби-

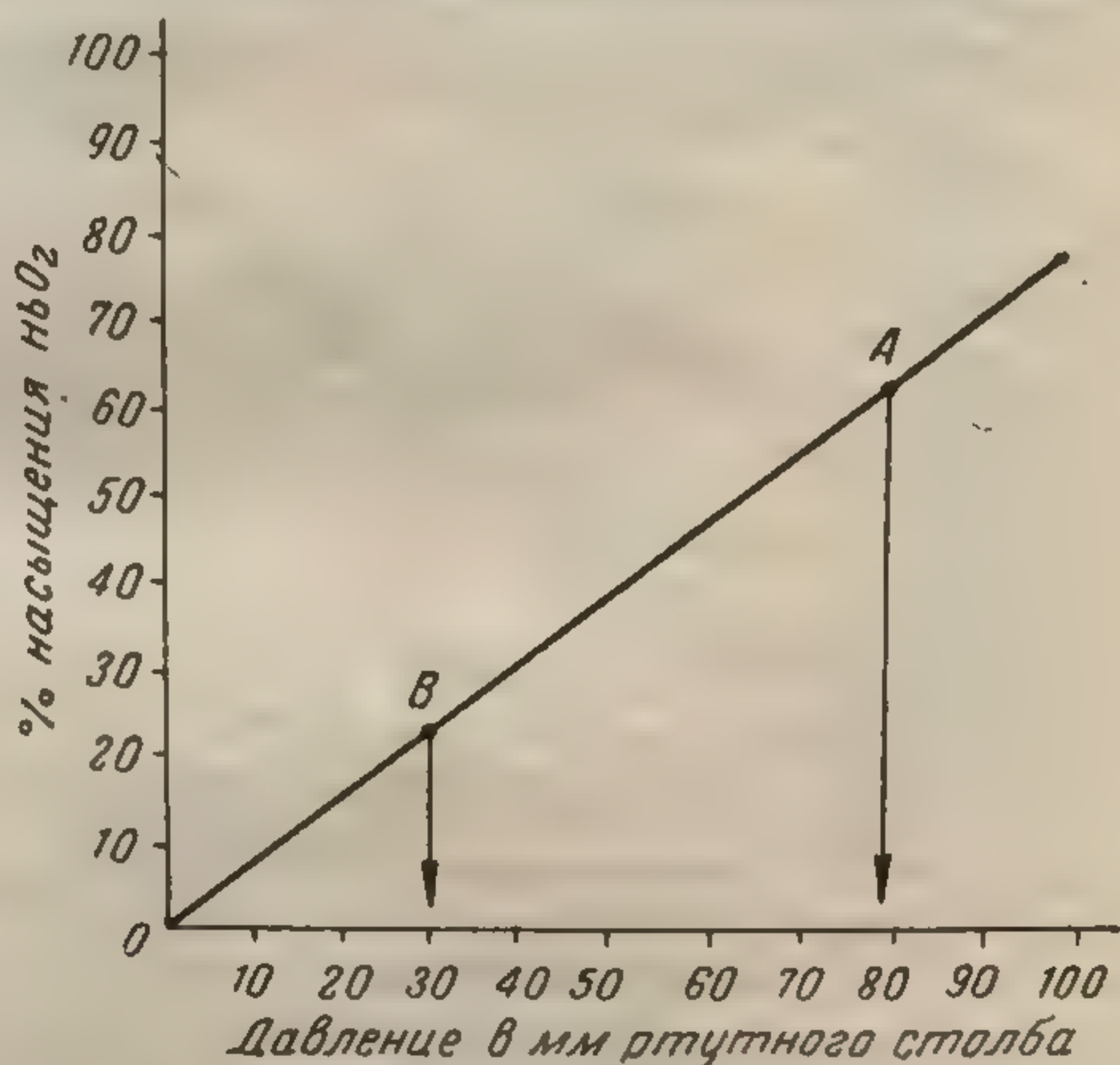


Рис. 45. Кривая диссоциации оксигемоглобина при фенилгидразиновой анемии у собак.

немии можно рассматривать только как констатацию сниженного содержания кислорода в крови без настоящего учета мощности гемоглобина. С этой точки зрения ценно предпринятое Н. А. Трегубовым определение кислородной емкости крови при анемиях. Им было показано, что при криптогенной пернициозной анемии отмечается незначительное снижение кислородной емкости. При глистной анемии отмечено явное падение кислородной емкости. При эритремии гемоглобин обладает нормальной способностью восприятия кислорода, и снижение кислородной емкости Н. А. Трегубов относит за счет повышения концентрации гемоглобина. Следовательно, в плазме больного эритремией имеются условия,

понижающие дыхательную функцию гемоглобина. Что касается анемических гипоксий, протекающих с явлениями гемолиза, то, по нашим данным, во всех случаях отмечалось снижение кислородной емкости.

Таким образом, возросшая потребность организма в кислороде при анемии в известной степени обеспечивается при условии нарушенной кислородной мощности гемоглобина снижением кривой диссоциации оксигемоглобина.

Анализ данных Гендерсона по пернициозной анемии показывает, что при чрезвычайно низком содержании кислорода в артериальной крови парциальное его давление нерезко снижено, зато имеется резкое снижение парциального давления кислорода в венозной крови. По мере уменьшения тяжести заболевания содержание кислорода в артериальной крови резко возрастает. Парциальное давление кислорода при этом повышается весьма медленно, зато быстро увеличивается парциальное давление O_2 в венозной крови. Эти факты позволяют высказать следующие соображения: как ни тяжела форма пернициозной анемии, но если сдвиг парциального давления O_2 в артериальной крови невелик, то и симптоматика со стороны нервной системы выражена нерезко.

Полученные в нашей лаборатории данные (Э. И. Атаханов) позволяют считать, что у больных пернициозной анемией большей частью имеет место увеличение артерио-венозного различия. При этом точка вены чаще располагается на кривой в области низких парциальных давлений кислорода. Если артерио-венозное различие в содержании кислорода уменьшается вследствие снижения парциального давления кислорода в артериальной крови, это, несомненно, знаменует ухудшение состояния больного.

С другой стороны, можно отметить, что по мере улучшения состояния больного увеличивается парциальное давление O_2 в венозной крови, что является чрезвычайно важным обстоятельством, характеризующим потребление кислорода тканями при высоком парциальном давлении. Лундсгард полагал, что при анемии процент недонасыщения кислородом в венозной крови такой же, как и в норме. Отсюда он делает вывод, что артерио-венозное различие в содержании кислорода

должно быть такое же, как в норме, и для снабжения тканей при анемии «всегда сохраняются необходимые 3—5%». Учитывая, что ткани извлекают кислород из крови в зависимости от их потребности, необходимо отметить, что при тяжелом состоянии больного анемией из крови удаляется большой процент O_2 . Естественно, что артерио-венозное различие при этом возрастает.

Увеличение артерио-венозного различия при анемии отмечено А. Г. Тетельбаумом. Однако ткани получают необходимый им кислород при низком парциальном давлении. Вот почему повышение парциального давления кислорода в венозной крови является ярким показателем наступившего перелома в ходе патологического процесса. Артерио-венозное различие в содержании кислорода по мере выздоровления повышается. Однако это не является обязательным условием, характеризующим повышение утилизации кислорода.

Правильная трактовка изменений артерио-венозного различия в содержании кислорода возможна лишь при учете парциального давления кислорода. Даже некоторое повышение артерио-венозного различия в содержании кислорода (за исключением случаев гистотоксической гипоксии) на фоне повышенного парциального его давления свидетельствует об улучшении утилизации кислорода тканями. В данном случае повышение артерио-венозного различия в фазе выздоровления трактуется как благоприятный фактор утилизации кислорода тканями именно вследствие одновременного повышения парциального давления кислорода.

Что касается парциального давления CO_2 , то при пернициозной анемии не было отмечено выраженных отклонений ни в артериальной, ни в венозной крови (Гендерсон). Содержание CO_2 в цельной артериальной и венозной крови увеличено и постепенно снижается по мере выздоровления. Обычное объяснение увеличения количества CO_2 при анемиях не является вполне убедительным.

Существует мнение, что при постгеморрагической анемии вначале имеет место гипервентиляция с газовым алкалозом и вследствие расстройства кровообращения в дальнейшем наступает задержка CO_2 в крови — газовый ацидоз с увеличением щелочного резерва. Между тем, вероятно, имеет место перераспределение CO_2

с преобладанием его в сыворотке вследствие уменьшения количества эритроцитов. При увеличении энергетики тканей количество CO_2 в плазме крови будет увеличено в связи с малым количеством эритроцитов. Транспорт CO_2 , таким образом, нарушен. С улучшением состояния больного, увеличением количества эритроцитов восстанавливается транспорт углекислоты и количество ее в артериальной крови снижается в большей степени, чем в вене.

Несомненно, что в увеличенной утилизации кислорода принимают участие циркуляторные компенсаторные механизмы: скорость кровотока, количество циркулирующей крови и др. Можно вполне согласиться с Ван Слайком, что мощность этих механизмов невелика и при потере 50% гемоглобина утилизация кислорода может быть компенсирована только в ничтожной степени. Однако все же нельзя не учитывать роли указанных выше компенсаторных механизмов. Несомненно, более реальным механизмом адаптации является изменение кривой диссоциации оксигемоглобина. Ван Слайк считает, что при анемической гипоксии наступает известное привыкание к кислородному голоданию. Организм начинает приспосабливаться к этой ситуации сначала ускорением циркуляций. Однако в связи с тем что при долговременном действии этих компенсаторных механизмов наступает поражение сердца, эффект при их включении не длителен.

Глава VI

ЦИРКУЛЯТОРНЫЙ ТИП КИСЛОРОДНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Циркуляторная гипоксия наблюдается при нарушениях доставки кислорода к тканям и органам в связи с расстройством функции сердечно-сосудистой системы (шок, коллапс, обморок, коронарная болезнь, эндо- и миокардиты, пороки сердца, хроническая сердечно-сосудистая недостаточность, гипертоническая болезнь, острые и хронические воспалительные процессы в тканях и органах).

Всем этим состояниям свойственно замедление либо временное прекращение тока крови в тканевых капил-

лярах с развитием в тканях застойных или ишемических явлений, что ведет к уменьшению доставки тканям необходимого им кислорода.

Кислородный бюджет при циркуляторной гипоксии характеризуется выраженным уменьшением содержания кислорода в венозной крови и увеличением артерио-венозного различия в содержании кислорода.

В связи с накоплением различных недоокисленных продуктов в тканях потребность их в кислороде резко возрастает.

Ткани, по образному выражению Баркрофта, как бы высасывают кислород из медленно текущей в капиллярах крови. При этом в плазму крови непрерывно поступает кислород из эритроцитов, усиленно отщепляющийся от гемоглобина в результате компенсаторного ослабления его связи с кислородом. Содержание кислорода в оттекающей от тканей венозной крови, действительно, снижается. Однако это является лишь мнимым показателем усиленной доставки кислорода тканям. Общее количество кислорода, доставляемое им в единицу времени, значительно меньше по сравнению с нормой. Оно, естественно, не может удовлетворить возросшую потребность тканей в кислороде. К тому же кислород доставляется при низком парциальном давлении.

Такая общая характеристика циркуляторной гипоксии наиболее соответствует кратковременным застойным явлениям в тканях.

Иная, гораздо более сложная картина наблюдается при острых и хронических расстройствах функции сердечно-сосудистой системы. Развивающийся при этом синдром кислородной недостаточности можно характеризовать как сложнокомбинационный, включающий элементы циркуляторной и гистотоксической форм гипоксии.

Практически циркуляторная гипоксия характеризуется замедлением кровотока, местными стазами, ишемией и явлениями застоя. Так, например, уже в самом начале сердечной или сосудистой недостаточности большая часть ответственности за адекватное снабжение тканей кислородом ложится на функциональные приспособления гемоглобина. А так как кровоснабжение нервной системы при этом увеличивается весьма незначительно, то ранняя церебральная

гипоксия приводит к возбуждению нервной системы с последующим повышением потребления кислорода на периферии. Основной обмен при всех видах циркуляторной гипоксии, как правило, повышается. Усиление дыхания, одышка, накопление недоокисленных продуктов возникают в результате ответа периферии на повышение обменных процессов. Но так как органы и ткани неадекватно снабжаются кислородом, то, естественно, происходит накопление недоокисленных продуктов обмена. Как повышение основного обмена, так и недостаточное снабжение организма кислородом не подлежат сомнению (Г. Ф. Ланг).

При самых различных циркуляторных расстройствах можно обнаружить подобные факты. Микинс и Девис при погружении конечностей в холодную воду, Грин при анестезии постоянно отмечали повышение метаболизма в тканях, замедление циркуляции и уменьшение кислорода в венозной крови. Гольдшмидт и Лайт указывают, что при воздействии очень низких температур наступает снижение метаболизма в охлажденных тканях, ускорение циркуляции, увеличение содержания кислорода в венозной крови. Таким образом, на простых примерах можно убедиться в том, что при циркуляторной гипоксии в тканях имеет место постоянная комбинация измененного метаболизма и изменения циркуляции и функциональной способности гемоглобина для удовлетворения возросшей потребности тканей. Схематически эти явления иллюстрирует кривая диссоциации оксигемоглобина при циркуляторной гипоксии (рис. 47).

Как показывает кривая, гемоглобин в артериальной крови может быть оксигенирован до нормы. Парциальное давление кислорода в артериальной крови при этом будет либо в норме, либо снижено. Содержание кислорода в венозной крови низкое, парциальное его давление также резко снижено. Артерио-венозное различие в содержании кислорода значительно превышает норму. Описанные особенности кривой диссоциации характерны для чистого типа циркуляторной гипоксии, когда ткани усиленно утилизируют кислород. Однако с развитием патологического процесса и присоединением явления так называемого серозного воспаления артерио-венозное различие в содержании кислорода может оказаться не столь большим. Эта схема приобретает ряд

усложнений, когда речь идет о клинике сердечных и сердечно-сосудистых заболеваний у человека со всем многообразием их проявлений.

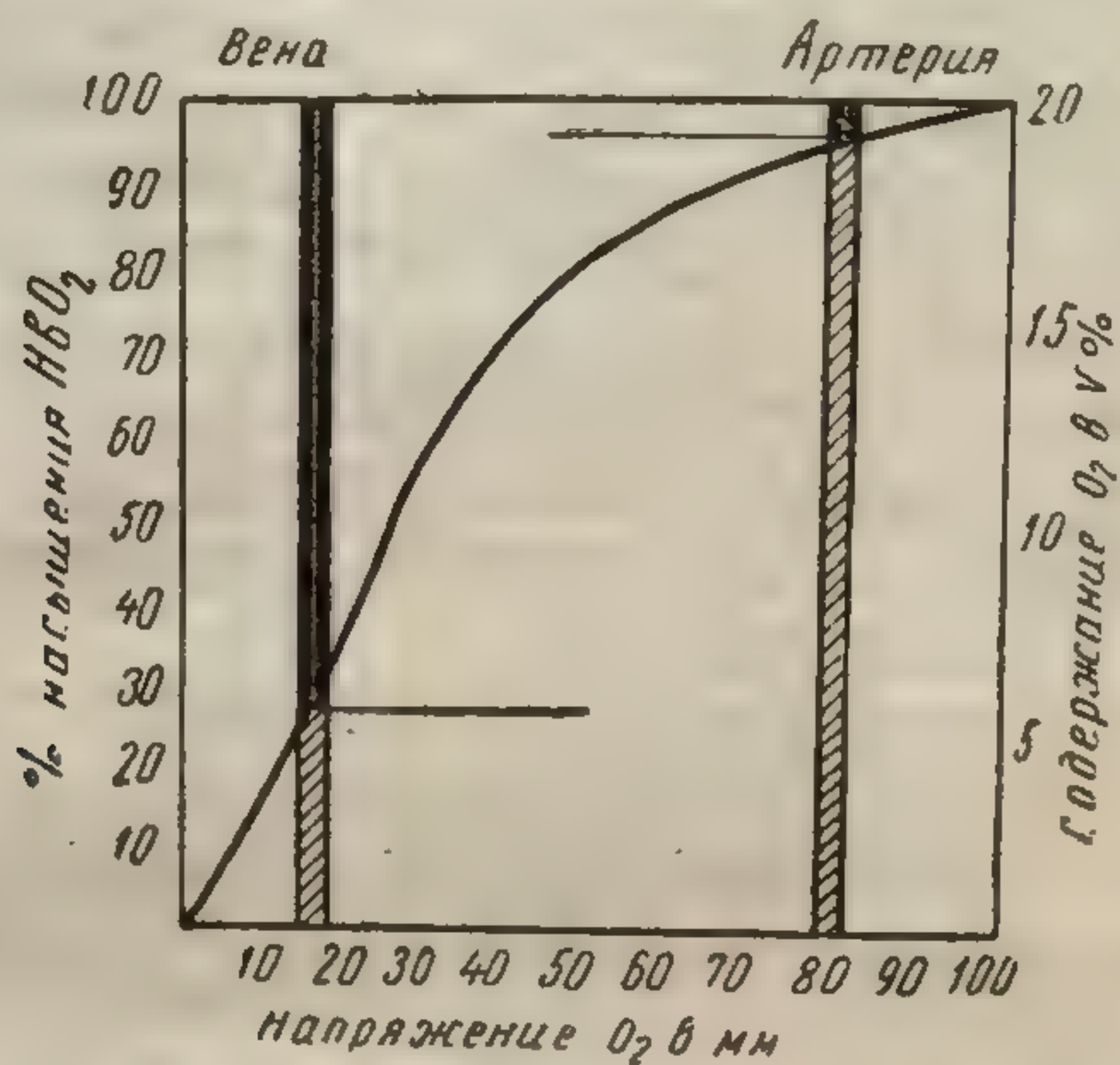


Рис. 47. Кривая диссоциации оксигемоглобина при циркуляторной гипоксии.

ШОК КАК ГИПОКСИЯ ЦИРКУЛЯТОРНОГО ТИПА

Относительно всех видов гипоксии мы отмечали, что следствием резкого снижения парциального давления кислорода в артериальной крови является острая анемизация мозга с явлениями церебральной гипоксии, клиническим проявлением которой является обморок. Причины обморочных состояний могут быть различны.

Известен тип острой сосудистой недостаточности, отличающейся большой длительностью и тяжестью явлений, который определяется клинически как коллапс или шок. Описания клинической картины шока мы не даем, так как она широко известна. Клинически трудно провести дифференциацию между коллапсом и шоком. Большей частью шок встречается при травматических повреждениях, с картиной же коллапса мы сталкиваемся в клинике инфекционных заболеваний, пищевых токсикоинфекциях, отравлениях и пр. Шок представляет собой процесс, обусловленный сосудистой недостаточностью, и развивается остро вследствие резко выраженного перевозбуждения нервной системы с последующим ее торможением.

В клинической практике состояние острой сосудистой недостаточности проявляется в различных формах: в виде обморока, коллапса и шока. Так как все эти формы по своему патогенезу включают сложный комплекс явлений, то требуется разграничить данные понятия и уточнить их сущность.

Обморок представляет собой вначале острую сосудистую недостаточность мозга. Ослабление деятельности сердца, дыхания и острая сосудистая недостаточность на периферии являются следствием местного нарушения кровоснабжения высших нервных центров (Г. Я. Гуревич). Причины обморока многообразны, но в основном они, по-видимому, рефлекторного порядка. Обморок может являться элементом других острых сосудистых расстройств, но может возникать самостоятельно. Обморочное состояние является скоропреходящим и может длиться от нескольких минут до нескольких часов. В основном обморок наступает внезапно в результате мозговой гипоксии, при которой парциальное давление кислорода падает ниже критического уровня для данного субъекта.

Острая сердечно-сосудистая недостаточность, возникающая в результате патологических изменений в организме при интоксикациях и инфекциях, обозначается как коллапс (Г. Ф. Ланг). Доминирующим элементом в патогенезе коллапса является также мозговая гипоксия. Парциальное давление кислорода в артериальной крови является резко сниженным, но не достигает критического уровня. Состояние коллапса является длительным и напоминает торпидную фазу шока. Возбудимость всех отделов вегетативной нервной системы сохранена, но резко понижена.

Шок характеризуется начальным резко выраженным возбуждением нервной системы (эректильная фаза), сменяющимся паралитической стадией (торпидная фаза). Обязательным элементом шока, по мнению всех авторов (Н. Н. Бурденко, А. А. Богомолец, И. Р. Петров), является начальное резкое возбуждение нервной системы, которое переходит в угнетение, заканчивающееся ее истощением. Интенсивность сердечной недостаточности будет различна в зависимости от фазы шока. Степень мозговой гипоксии в эректильной фазе шока не столь резко выражена, как при коллапсе. Парциальное

давление кислорода в артериальной крови падает не ниже 75 мм ртутного столба.

Независимо от природы шока эректильная фаза характеризуется общим возбуждением, повышением артериального давления и увеличением основного обмена. Для торпидной фазы характерно снижение артериального давления и понижение основного обмена. Работы, проведенные в лаборатории И. Р. Петрова, показали определенную зависимость между потреблением кислорода и исходом травматического шока у кроликов. Обнаружено, что чем выше потребление кислорода при шоке, тем меньше смертность от шока. При стабильном снижении потребления кислорода все животные погибали от травматического шока.

О характере кислородного бюджета при шоковых состояниях можно получить представление на основании исследований кривой диссоциации оксигемоглобина и содержания газов в крови. Нами совместно с П. Е. Сыркиной и С. Э. Красовицкой был изучен характер циркуляторной гипоксии в раннем периоде шока. Опыты проведены на большом экспериментальном материале с внутривенным введением гистамина (0,02 г на 1 кг), пелтона (0,4 г на 1 кг), инсулина (200 единиц), кардиазола (0,2 г). Изучалось содержание O_2 , CO_2 в бедренной артерии и вене и яремной вене одновременно, артерио-венозное различие в содержании кислорода, кривая диссоциации оксигемоглобина, артерио-венозное различие в содержании CO_2 в этих сосудах. Был подвергнут изучению плотный остаток венозной и артериальной крови, содержание сахара, молочной кислоты, гликогена в артериальной и венозной крови, а также плотный остаток различных органов и тканей и содержание в них гликогена. Определения производились в раннем периоде шоковых состояний, в интервалы 10, 20, 45, 90 и 120 минут после введения указанных реагентов. Этот большой материал послужил основанием для характеристики раннего периода шоковой гипоксии.

Наши исследования показали, что картина циркуляторной гипоксии развивается при гистаминовом и пелтоновом шоке. Как показывает рис. 48, почти все точки кривой диссоциации оксигемоглобина при гистаминовом

шоке сгруппированы вне зоны нормы, располагаясь книзу от нее и вправо.

Таким образом, отмечается сдвиг кривой диссоциации вниз и вправо от хода кривой в норме. Такой же сдвиг кривой диссоциации оксигемоглобина обнаружен при травматическом шоке. В связи с тем что исследова-

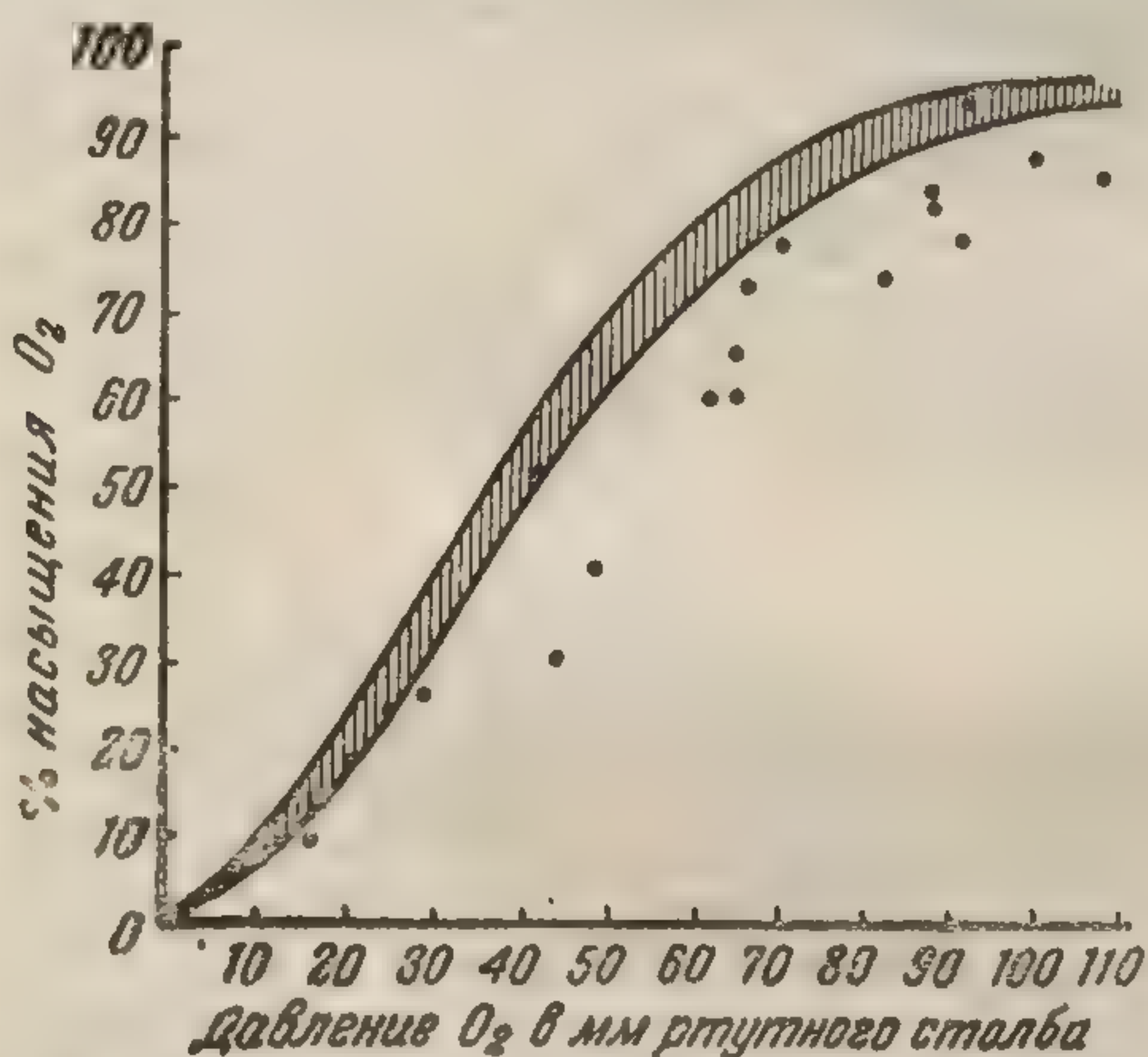


Рис. 48. Кривая диссоциации оксигемоглобина при гистаминовом шоке (точки). Зона нормы заштрихована.

ние кривой было произведено через 20—30 минут после начала шока, это указывает на то, что в раннем периоде развития шока при предъявлении к кровеносной системе больших требований со стороны тканей наиболее мобильным и мощным аппаратом является изменение характера диссоциации оксигемоглобина. О том, что это гипоксия циркуляторного типа, свидетельствует рис. 49. Направление кривой при гистаминовом шоке указывает на уплощение верхней инфлексии и сдвиг кривой вправо и вниз. Содержание кислорода в артериальной крови как при гистаминовом, так и при пептоновом шоке незначительно снижается. Парциальное давление кислорода в артериальной крови немного ниже нормы (75—76 мм ртутного столба против 86 мм в норме). Ни в одном случае понижение парциального давления O_2 не достигало критического уровня для собак (60 мм).

Парциальное давление кислорода в венозной крови резко снижено, достигая в среднем 19—26 мм. Это свидетельствует о «широком раскислении» гемоглобина. Артерио-венозное различие в содержании кислорода сильно увеличено по сравнению с нормой.

Таким образом, при гистаминовом и пептоновом шоке выявляются типичные особенности циркуляторной ги-

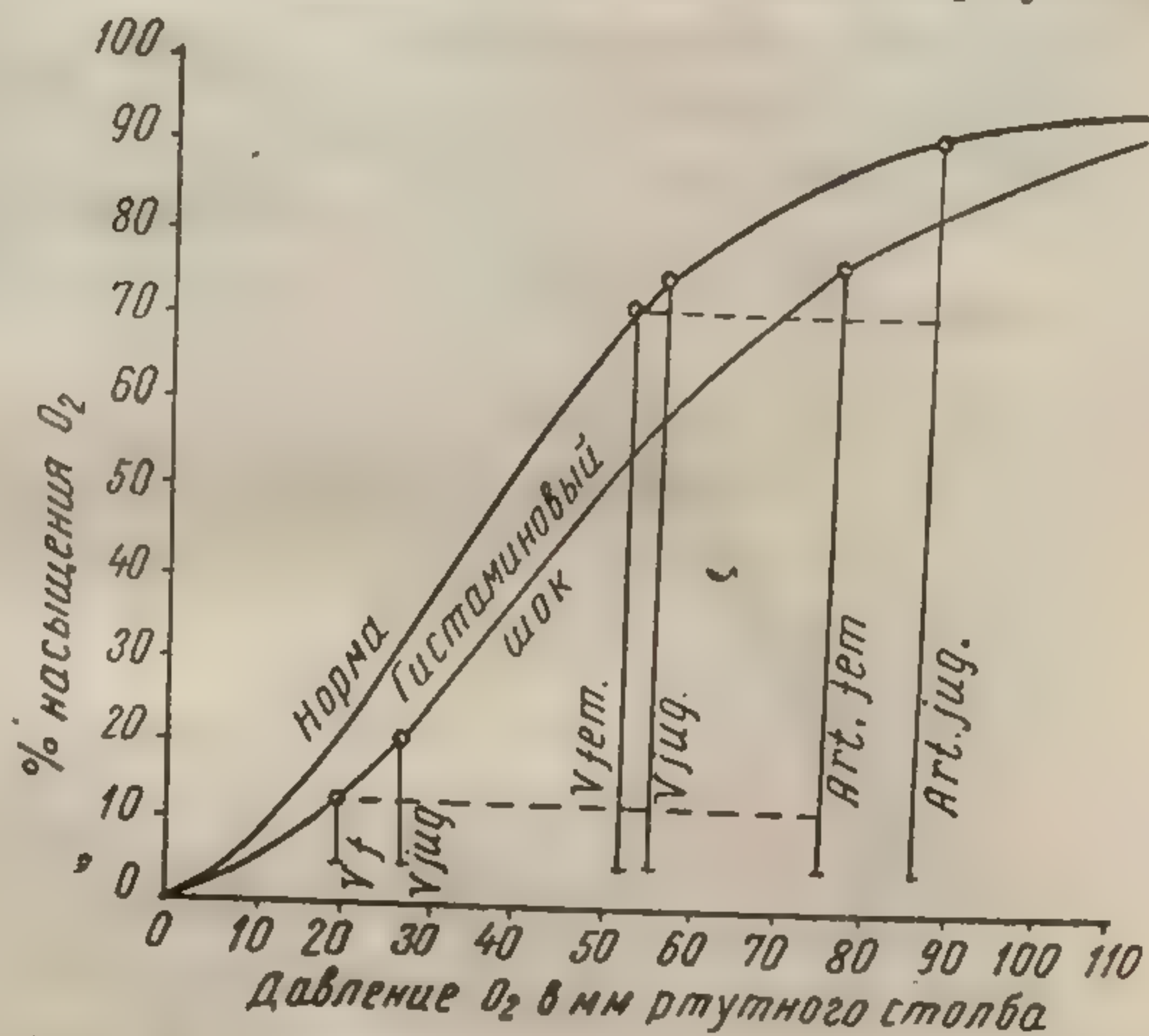


Рис. 49. Кривые диссоциации оксигемоглобина в норме и при гистаминовом шоке.

поксии. При повышенной потребности периферии наблюдается снижение кривой диссоциации оксигемоглобина, значительное увеличение артерио-венозного различия, что свидетельствует о включении мощного механизма компенсации в целях удовлетворения возросших потребностей организма. Однако это происходит на фоне чрезвычайно низкого парциального давления кислорода.

Мы уже указывали, что аналогичное увеличение артерио-венозного различия в содержании кислорода может иметь место также при острой геморрагии. Однако достаточно сравнить рис. 44 и 49, чтобы оценить разницу в ходе и направлении кривой диссоциации при этих двух видах гипоксии. При острой геморрагии (потеря 60—70% крови) парциальное давление кислорода в артериальной крови никогда не снижается в такой мере,

как при шоке. Направление этой кривой указывает на возросшие адаптационные возможности организма, которые при шоке находятся на пределе. Сравнение этих кривых показывает, насколько различен характер гипоксии при названных состояниях, несмотря на увеличение при них артерио-венозного различия. Мун, обнаружив ряд серьезных различий в функциональных расстройст-

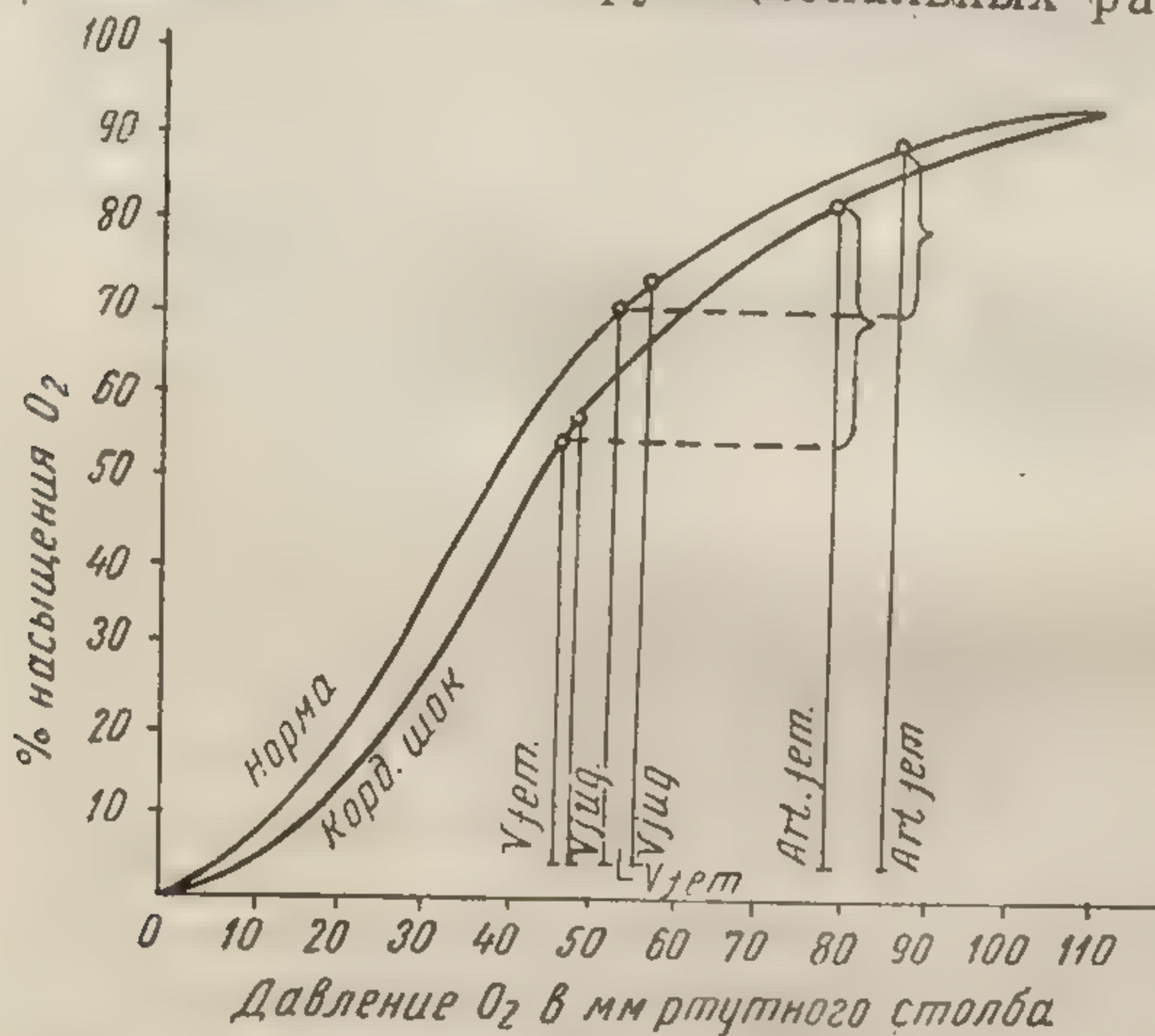


Рис. 50. Кривые диссоциации оксигемоглобина в норме и при кардиазоловом шоке.

вах при острой кровопотере и травматическом шоке, предлагает отказаться от термина «геморрагический шок». Такой же точки зрения придерживается И. Р. Петров.

В клинической практике в целях шоковой терапии применяют ряд веществ (кардиазол, инсулин и др.), с помощью которых вызывают синдром, аналогичный шоку.

При этом не наблюдается картины шока, включающей четко выявленные периоды. Однако основные черты эректильного периода сохраняются. Достаточно проанализировать характер диссоциации HbO_2 при так называемом кардиазоловом и инсулиновом шоке, чтобы убедиться в этом. Рис. 50 и 51 показывают, что при кардиазоловом и инсулиновом шоке кривая диссоциации HbO_2 смещена также вниз и вправо и, следовательно, диссоциация оксигемоглобина улучшена (А. М. Чар-

ный, П. Е. Сыркина, С. Э. Красовицкая). Однако при этом не отмечается столь резкого уплощения верхней инфлексии. Содержание и парциальное давление кислорода в артериальной крови выше, чем при гистаминном шоке, а при инсулиновом — нормальное. Содержание и парциальное давление O_2 в венозной крови незначительно ниже нормы, но ввиду изменения формы

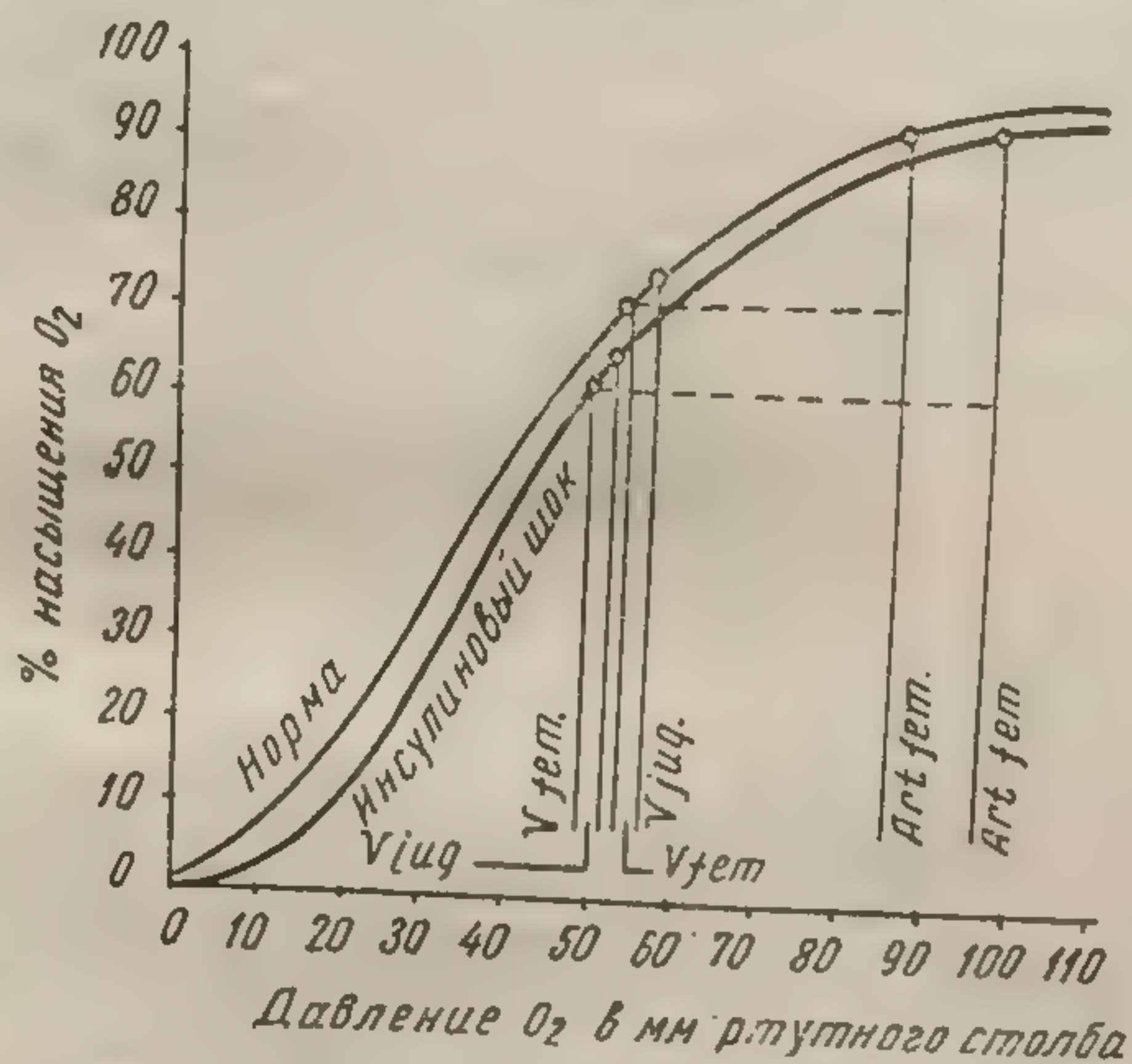


Рис. 51. Кривые диссоциации оксигемоглобина в норме и при инсулиновом шоке.

кривой диссоциации артерио-венозное различие в содержании кислорода значительно превышает норму. Самое важное по всей картине диссоциации оксигемоглобина, что градиент располагается в зоне высокого парциального давления, что само по себе исключает эти виды шока из числа застойных гипоксий. Точки вен при кардиазоловом и инсулиновом шоке расположены в области парциального давления кислорода 40 мм ртутного столба. Допустимо предположить при этом улучшение снабжения мозговой ткани кислородом, что является одним из важнейших компонентов этого вида терапии шизофренических состояний (М. Я. Серейский).

Исследование содержания CO_2 показало, что при гистаминовом и пептоновом шоках содержание его не резко снижено в венозной крови при значительном уменьшении его в артериальной.

Давно был отмечен особый характер дыхания при шоке: учащенное, поверхностное, иногда с глубокими вдохами. Это казалось, должно было способствовать накоплению CO_2 в крови (дыхание в мертвое пространство по Эдзалу). Шорт при шоке обнаружил нормальное содержание CO_2 в венозной крови. Однако Гендерсон показал, что можно вызвать шок после длительной вентиляции легких и что при этом имеет место акапния.

Акапнии при шоке Гендерсон придавал первостепенное причинное значение. Однако в настоящее время это имеет лишь исторический интерес. Ясно, что артериальная акапния при шоке, как и при других гипоксических состояниях, обусловлена гипервентиляцией. Во всех наших экспериментальных исследованиях мы могли отметить снижение содержания CO_2 в крови. Но вено-артериальное различие в содержании CO_2 является значительно возросшим по сравнению с нормой (в 2—3 раза) (рис. 52). Особенно характерным является повышение выработки CO_2 на протяжении первых 10 минут после введения гистамина и пептона. Этот новый уровень CO_2 сохраняется на протяжении всего наблюдения.

Вено-артериальное различие в содержании CO_2 при введении инсулина и кардиазола нарастает гораздо медленнее и падает почти до нормы.

Таким образом, анализ содержания CO_2 в крови подтверждает, что эректильная фаза шока проходит под знаком увеличенного потребления кислорода и повышения выработки CO_2 . Однако как в артериальной, так и в венозной крови отмечается гипокапния, обусловленная гипервентиляцией, что приводит к снижению щелочного резерва крови.

При попытке проанализировать характер кислородного снабжения в мозговой ткани и мышцах можно установить при шоковом состоянии (гистамин, пептон) резкое падение парциального давления кислорода в оттекающей от мозга крови уже через 10 минут после введения при отсутствии артериальной гипоксемии. Увеличенное потребление кислорода сохраняется в продолжение 45 минут и у большинства животных не возвращается к исходной величине. Следовательно, можно думать о повышении потребления кислорода мозгом в эректильном периоде шока. Указания ряда исследова-

телей об увеличении скорости кровотока (Пенфилд), Сагетти, Чиприани, Джибс, Деннокс, Микрюков) подтверждают высказанное нами предположение. Венно-

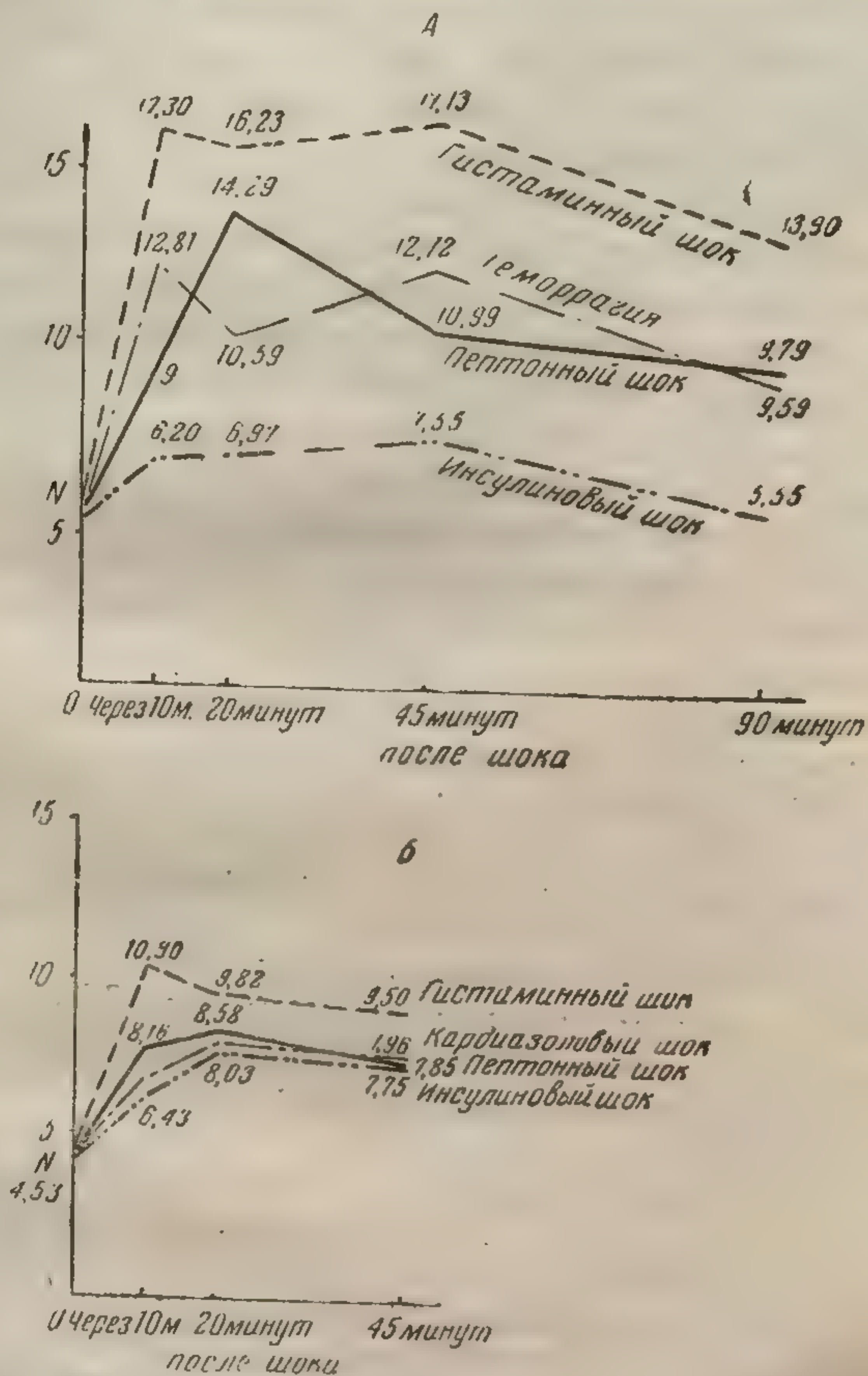


Рис. 52. Венозно-артериальное различие в содержании углекислоты в мышцах (А) и мозгу (Б) при различных формах шока.

артериальное различие в содержании CO_2 (v. jugularis interna — a. femoralis) указывает на увеличение выработки CO_2 мозгом. Можно думать, что повышение потребления кислорода и выработки CO_2 есть частный случай общего увеличения потребления кислорода в

раннем периоде шока. Сложный процесс перераздражения нервной системы может, по-видимому, иметь отображение в характере повышенного потребления кислорода мозгом при пониженном парциальном давлении. Так как ни содержание CO_2 в венозной крови, ни содержание O_2 в артериальной крови не позволяют говорить о нарушениях диффузии газов в легких, очевидно, в мозговой ткани имеют место сложные обменные процессы: накопление промежуточных продуктов, нуждающихся в доокислении, и нормальное образование CO_2 при увеличенном потреблении кислорода.

В этом периоде шока проявляется максимальная степень адаптации организма к кислородной недостаточности. При графическом изображении самого процесса диссоциации оксигемоглобина обнаруживается, что в отличие от нормы, когда точка максимума расположена на уровне 30 мм ртутного столба, шоковое состояние характеризуется перемещением этой точки вверх приблизительно к 40 мм (рис. 53). Таким образом, оптимальные условия для разгрузки оксигемоглобина создаются при более высоком парциальном давлении O_2 . Это наблюдается при различных видах шока (гистаминный, кардиазоловый, инсулиновый) и указывает на сужение предела диссоциации при высоком парциальном давлении кислорода. Таким образом, кислородный бюджет организма в эректильной фазе шока характеризуется повышенным потреблением кислорода, повышенной выработкой углекислоты с одновременным образованием большого количества промежуточных продуктов обмена. По мере перехода в торпидную фазу эта интенсивность обмена снижается, окислительный обмен в тканях извращается, что приводит к большому накоплению кислых метаболитов.

Каков патогенез резкого увеличения интенсивности окислительных процессов в первой фазе шока? Достаточной ясности в этом вопросе в настоящее время нет. Несомненно одно: независимо от причины, вызвавшей шок (нервноболевой, токсический или какой-либо иной фактор), в результате суммации раздражений происходит резкое возбуждение центральной нервной системы при одновременной местной остро развившейся сосудистой недостаточности.

Более вероятно, что первоначальная организация шокового удара происходит при одновременной комбинации наивысшего напряжения нервной системы в результате суммации раздражения и местной недостаточ-

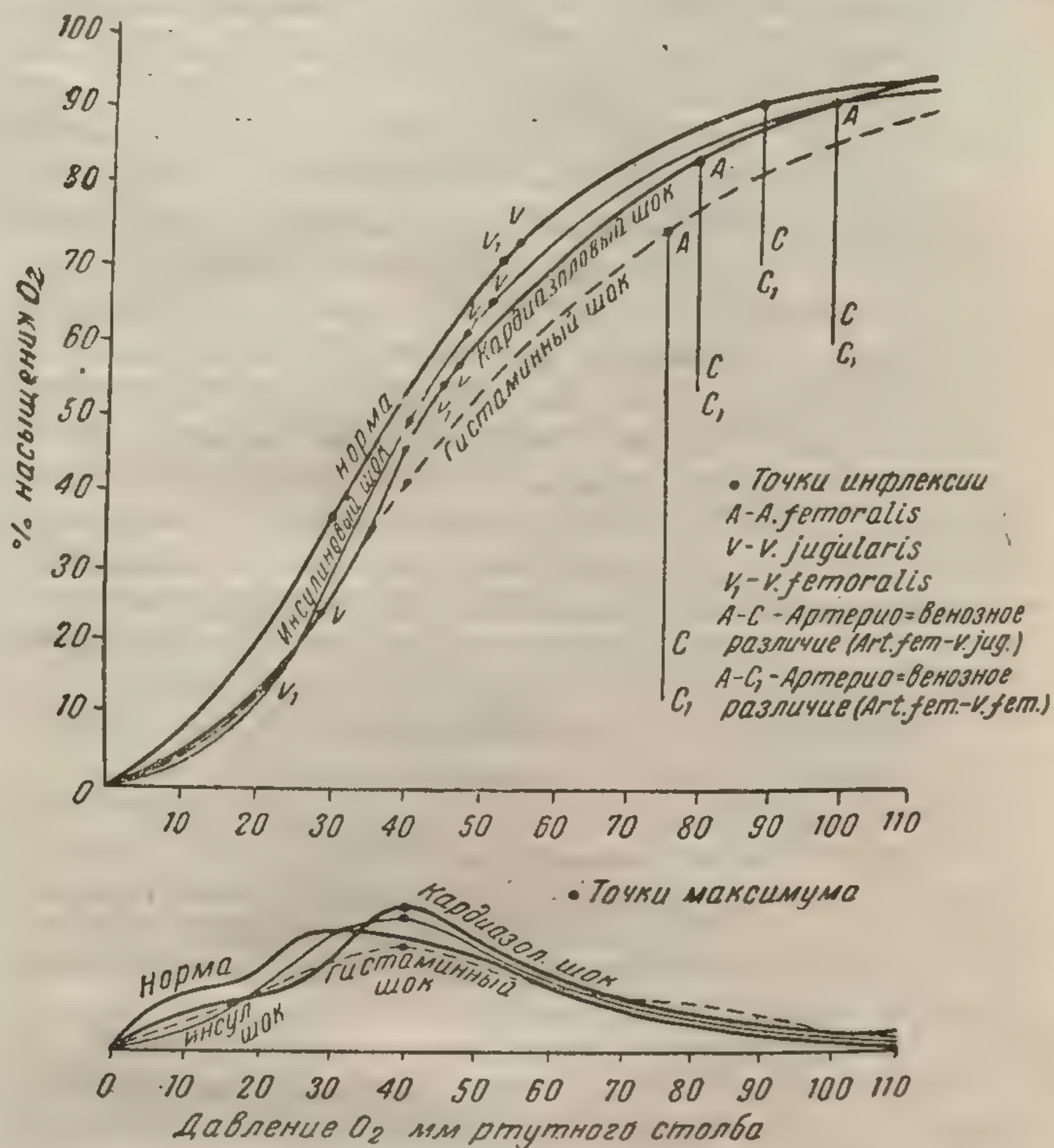


Рис. 53. Кривые диссоциации оксигемоглобина и их производные при различных шоковых состояниях у собак.

ности кровообращения. Можно себе представить, что при этом потребность нервной системы в кислороде не удовлетворяется. В результате возникает сложная организация эректильной фазы с приспособлением всего кислородного бюджета к новым условиям. Если эта комбинация нервного возбуждения и сосудистой недостаточности не достигнет известной степени интенсивности,

весь патологический процесс ограничится эректильной фазой (кардиазоловый, инсулиновый шок). При большой интенсивности этого комбинированного воздействия процесс получит дальнейшее развитие в виде торпидной фазы и фазы истощения, как при травматическом и гистаминовом шоке.

Эти предположения при неясности механизма и самой сущности шокового удара являются только теоретической схемой, построенной в целях определения последовательности явлений и наличия эректильной фазы как начального периода любого шокового состояния. Иное дело длительность эректильной фазы и характер последующего развития патологического процесса. Поэтому в клинике так часто встречается пестрая терминология при попытке охарактеризовать стадии развития: первичный шок, вторичный, длительный, третичный и пр.

Тангаузер настолько аггравировал роль эректильной фазы, что ею только и ограничивает все течение шока. В самом деле, в эректильной фазе разыгрываются весьма сложные патологические процессы. Возбуждение центральной нервной системы вызывает перестройку симпатической нервной системы с появлением гиперадреналинемии (Н. Н. Бурденко, Я. А. Росин, И. Р. Петров и др.). Это воздействие на симпато-адреналовую систему протекает с гипергликемией, которая наиболее выражена в артериальной крови (А. М. Чарный, П. Е. Сыркина, С. Э. Красовицкая).

Рис. 54 характеризует артериальную гипергликемию. Эта гипергликемия (расчет сахара произведен на единицу веса сухого вещества) в раннем периоде связана с распадом гликогена в печени. Еще Кюльц отметил, что гликоген у собак исчезает при шоке, вызванном погружением их в ледяную воду.

Снижение количества гликогена печени является единой формой реакции при гистаминовом и пептоновом шоке. Одновременно имеет место накопление гликогена в мышцах. Если же экспериментально вести шок на фоне нагрузки глюкозой, то такого накопления гликогена в мышечной системе не удастся отметить. Нами также было указано, что при всех исследованных видах шока имеется ясно выраженная задержка гликогена в сердечной мышце. Наступающая в этом периоде (эректильная фаза) тахикардия не снижает накопления гликогена

в сердечной мышце. Этот запас постепенно истощается лишь после длительного периода тахикардии (Мак Дональд, Бойль, Грот). По-видимому, передвижка гликогена из печени происходит в момент шока.

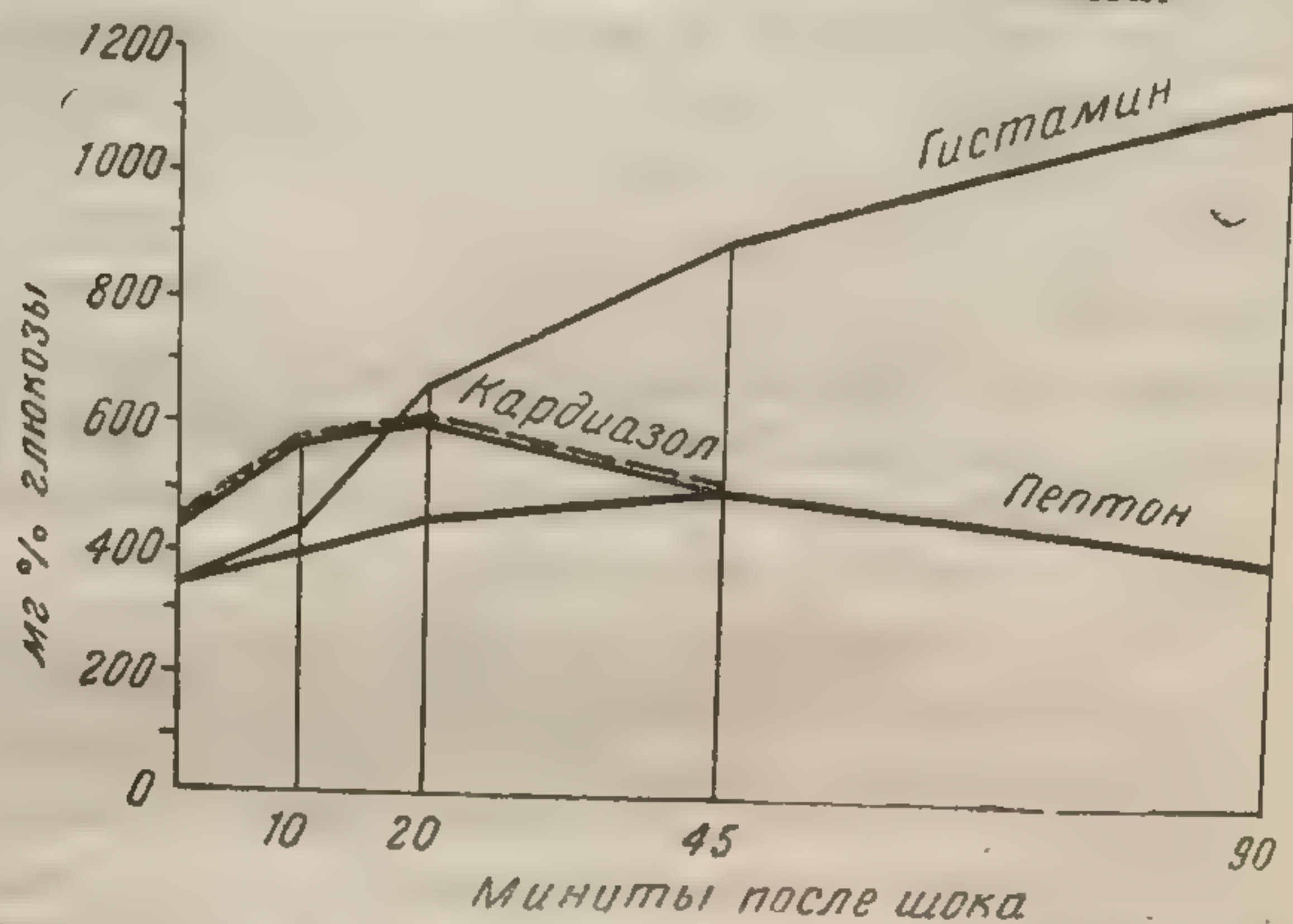


Рис. 54. Артериальная гипергликемия в эректильной фазе различных форм шока.

Мы отметим также, что в раннем периоде шока наблюдается значительное снижение содержания гликогена в мозгу (рис. 55). Снижение гликогена мозга может иметь место и при наличии достаточного резерва его в печени. Это дает повод полагать, что оно обусловлено повышением утилизации гликогена в мозгу в первый момент шока. Мы проверили этот факт путем изучения артерио-венозного различия (a. femoralis — v. jugularis interna) в содержании гликогена и установили, что потеря гликогена мозгом не происходит и что в самом раннем периоде шока мозг не теряет способности извлекать гликоген из крови и быстро его утилизировать. Для большей ясности мы установили соотношение между гликогеном, сахаром и молочной кислотой в притекающей и оттекающей от мозга крови. На основании полученных нами данных можно отметить, что при шоке наступает снижение сахара в v. jugularis interna при высоком уровне сахара в крови, притекающей к мозгу, что говорит о повышенной утилизации сахара мозговой тканью.

Между содержанием гликогена в мозгу и содержанием гликогена и сахара в артериальной крови устанавли-

ливаются следующие соотношения. При слабо выраженном шоке и достаточном запасе печеночного гликогена утилизация углеводов мозгом идет за счет доставляемого мозгу сахара из его собственных запасов гликогена. При резко выраженной степени шока и снижении уровня сахара в крови утилизация углеводов в мозгу идет за счет гликогена как собственного, так и доставленного. Во всяком случае потребление гликогена мозгом в раннем периоде шока всегда резко повышено.

Что же касается молочной кислоты, то, как правило, содержание ее в *v. jugularis interna* всегда ниже, чем в артерии (рис. 56). Следовательно, можно считать, что в мозговом веществе происходит процесс окисления молочной кислоты. Нет сомнения, что углеводы в мозгу очень быстро утилизируются, а при тяжелом шоке может наступить истощение его углеводных запасов. В эксперименте удается сохранить нормальные запасы гликогена в мозгу, если шок будет протекать на фоне сахарной нагрузки.

Таким образом, повышение тонуса симпатической нервной системы осуществляется при мобилизации гликогена из печени и увеличенной утилизации углеводов на периферии.

В эректильной фазе шока имеет место извращение деятельности вазомоторного центра, вследствие чего снижается артериальное давление. Падение его связывали с рядом факторов: истощением нервных клеток, пониженным содержанием CO_2 в крови, с изменениями в сосудах на периферии и с появлением ряда токсических веществ из поврежденных тканей.

Все авторы отмечают, что резкое и стойкое падение кровяного давления при частом и малом пульсе является основным фактором, свидетельствующим о шоковом состоянии (Н. Н. Бурденко, Кеннон, Силик и Лион-Ман, Эрлангер и Ласер, Эванс, Бубнов, Банайтис, Али-

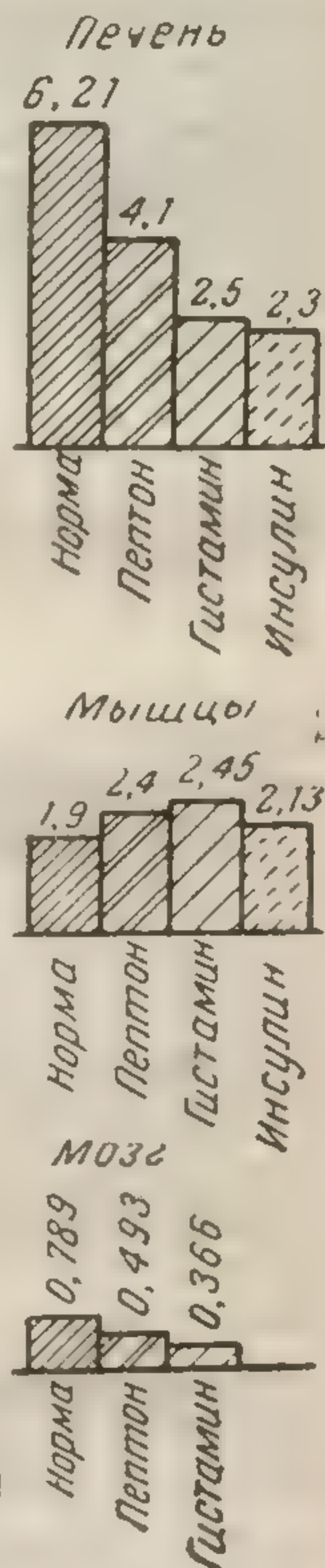


Рис. 55. Гликоген органов (в %) в раннем периоде различных шоковых состояний.

нов, Гантер и Шветценмайер, Кеннон). Однако для шока в этой фазе не столь характерен низкий уровень артериального давления, как прогрессирующее падение его. Ган отмечает, что между степенью шокового состояния и степенью падения артериального давления существует параллелизм, который может служить показателем тяжести шокового состояния.

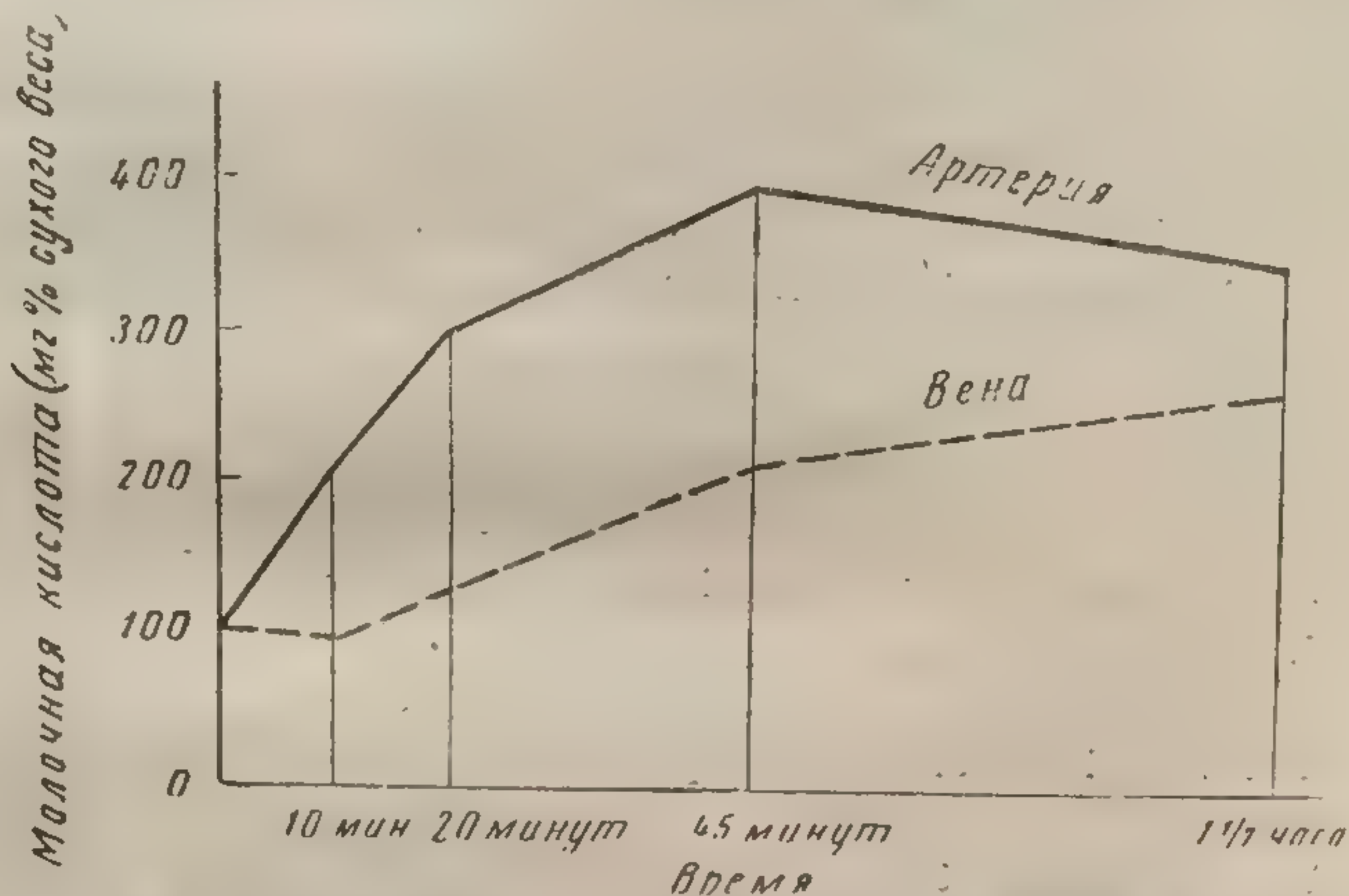


Рис. 56. Содержание молочной кислоты в бедренной артерии у собаки в различные периоды шока.

И. А. Ищенко установил, что в эректильной фазе шока кровяное давление может быть нормально, даже повышено. Динамика его падения представляет исключительный интерес.

Уэнстин приводит цифровые показатели для различных фаз шокового состояния. Когда систолическое кровяное давление достигает 100 мм ртутного столба и намечается его падение, это соответствует эректильной фазе (потенциальный шок). Если кровяное давление ниже 90 мм и намечается быстрое падение, можно говорить о переходе в торпидную фазу (активный шок). Снижение кровяного давления ниже 70 мм с намечающимся дальнейшим его падением свидетельствует о третьей фазе шока. Блэлок придает особое значение уменьшению пульсового давления. Вначале систолическое давление падает, диастолическое давление может повыситься. С торпидной фазой он даже связывает падение как систолического, так и диастолического кро-

вяного давления. В эксперименте в ранних стадиях шока отмечается падение кровяного давления.

Рядом исследователей было обнаружено при шоке появление в крови животных и людей токсических веществ. По-видимому, эти факты относятся к торпидной фазе шока. Роде обнаружил в начале шока сужение артерий и артериол вследствие появления токсического вещества, химическая природа которого пока не известна. Во всяком случае оно не может быть идентифицировано с вазопрессорным веществом при клинической гипертензии.

Нельзя, очевидно, отрицать появления токсических веществ, действующих на стенку сосудов даже в раннем периоде шока. Однако не этими веществами создается феномен прогрессирующего падения кровяного давления при шоке, так как очень рано при шоке наступает дистония сосудистых стенок. Эта дистония, вероятно, обусловлена расстройствами в центральной нервной системе. Трудно сказать, какие взаимоотношения создаются в мозговых центрах. Важно, что дистония сосудов связана с повреждением медуллярных центров. Особенно показательными являются данные Кеннона. Если вливание крови или замещающих жидкостей при шоке производится после повреждения мозговых центров, особенно вазомоторных, то они оказываются неэффективными в отношении их влияния на кровяное давление.

Таким образом, в эректильной фазе намечается падение кровяного давления, которое, вероятнее всего, связано с особым состоянием центральной нервной системы и прогрессирует при переходе в торпидную фазу шока. Падение кровяного давления в эректильной фазе нет оснований относить за счет экземии (по Кеннону), т. е. временного уменьшения объема циркулирующей крови, или застоя плазмы в капиллярах, или ухода ее в ткани. В последние годы фактору экземии придается исключительно большое значение, так как в торпидной фазе шока, с которой клиницисту больше всего приходится встречаться, он, действительно, имеет исключительное значение. Однако в раннем периоде шока эти нарушения кровообращения происходят, по нашему мнению, на несколько ином фоне. Несомненно, что при шоке имеет место относительное депонирование крови.

В старых исследованиях сосудам брюшной полости придавалось большое значение как депо крови при шоке. С 1918 г. по настоящее время появилось много исследований (Книппинг, Старлинг, Фримен, Блэлок, Шрайбер, Томб, Мак Колум и др.), показавших, что при шоке происходит перераспределение крови со скоплением ее главным образом в сосудах скелетной мускулатуры.

Изучая различные токсические состояния (отравление дифосгеном, урановыми солями, гистамином, пептоном и др.), мы всегда наблюдали нарушения водного бюджета органов и тканей при токсических состояниях.

Изучение плотного остатка крови, органов и тканей (А. М. Чарный, П. Е. Сыркина, С. Э. Красовицкая) показало сгущение крови при токсических шоковых состояниях, вызванных гистамином, пептоном (через 10 минут после введения). Далее нами было обнаружено, что плотный остаток скелетной мускулатуры уменьшается более резко. Повышение плотного остатка отмечено также в мозгу, надпочечнике и коже, а в кишечнике — его снижение.

Это движение воды из органов, несомненно, должно было бы найти свое отражение в гемодинамической системе в виде феномена разжижения. Однако скорость одновременно протекающих процессов экзгемии и поступления воды из органов так велика, что даже в первые 10 минут не удается отметить разжижения крови. Между тем одновременное определение плотного остатка в цельной крови и плазме в этом периоде показало кратковременное разжижение плазмы. Как бы ни было велико изменение коллоидной структуры таких жизненно важных органов, как мозг, надпочечники, мышцы, оно не может сравниться с экзгемией по своей значимости для дальнейшего развития патологического процесса. Сгущение крови, экзгемия и прогрессирующее падение кровяного давления характеризуют торпидную фазу шока. Как и большинству исследователей, нам кажется более важным фактором во второй фазе шока общая капиллярпатия. В капиллярах происходит застой крови. При гистаминном и пептонном шоке этот застой отмечается в капиллярах печени, желудочно-кишечного тракта. С застоем, по-видимому, связано набухание этих органов, о котором свидетельствует обнару-

женное нами снижение их плотного остатка. Ряд исследователей отмечает, что этот застой можно наблюдать микроскопически. Однако это еще не связано с плазмореей, которая в свою очередь наступает при увеличении проницаемости капиллярной мембраны под влиянием токсических веществ. Для образования этих токсических веществ, несомненно, требуется время и наличие кислородного голодания.

Химия токсических веществ, обуславливающих появление плазмореи, еще не разработана. При травматическом шоке токсические вещества относятся к продуктам, образующимся в разможенных тканях вследствие возникающего в них гипоксического состояния (Бильшовский и Грин, Грин, Кендрик, Эссекс и Гельмгольц, Унгар и др., Блелок). Если при травматическом шоке доставка токсических продуктов происходит из разможенных тканей, то при других видах шока они, по-видимому, образуются в соответствующих «шок-органах». Во всяком случае их образование связано с циркуляторной гипоксией соответствующих органов.

В торпидной стадии шока отмечается понижение обмена, о котором свидетельствует снижение потребления кислорода и образования CO_2 , накопление недоокисленных продуктов обмена в ткани и крови с возникновением ацидоза, уменьшение щелочного резерва. При дальнейшем падении кровяного давления может наступить третья фаза, характеризующаяся полным угнетением нервных функций.

Обобщая сказанное выше, можно сделать вывод, что патогенез шока в настоящее время разработан недостаточно. Нейрогенный механизм, безусловно, является кардинальным моментом в развитии шокового состояния. В эректильной фазе нейрогенный механизм является доминирующим. В дальнейшем развитии процесса к нему присоединяется ряд факторов (токсемия и плазморея), возникших на этой почве, но играющих в дальнейшем весьма существенную роль в течении и исходе шока. Кислородный бюджет при шоковом состоянии извращается очень рано, начиная с эректильной фазы, и сразу приобретает характер гипоксии циркуляторного типа, в условиях которой в ряде важнейших органов и систем окислительно-восстановительные процессы идут при низком парциальном давлении доставляемого к ним

кислорода. Возникший первоначально как гипоксия циркуляторного типа в центральной нервной системе, этот процесс и в дальнейшем протекает под знаком циркуляторной гипоксии в других органах и тканях.

Глава VII

ЗАБОЛЕВАНИЯ С ПРЕОБЛАДАНИЕМ КИСЛОРОДНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ЦИРКУЛЯТОРНОГО ТИПА

КОРОНАРНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Непрерывно функционирующая сердечная мышца нуждается в постоянной доставке кислорода и энергетических веществ. Эта доставка обеспечивается циркуляцией через коронарные сосуды около $1/10$ части всей артериальной крови.

Вместе с тем при нарушении нервной регуляции коронарного кровообращения, а также и регуляции обменных процессов в сердечной мышце у больных может возникать состояние острого кислородного голодания сердечной мышцы, ведущее нередко к омертвлению части ее. Ишемия миокарда и гипоксия его наблюдаются и при хронических органических поражениях аорты и коронарных сосудов (атеросклероз, сифилис и др.).

В литературе имеется немало данных, указывающих на патогенетическую роль кислородной недостаточности сердечной мышцы при коронарной недостаточности и инфаркте миокарда. В качестве примера могут быть приведены данные А. А. Гальперина, применявшего в качестве функциональной пробы для выявления скрытой кислородной недостаточности сердечной мышцы вдыхание газовых смесей с низким содержанием кислорода. У здоровых людей вдыхание в течение 10 минут газовой смеси, содержащей 10% кислорода и 90% азота, вело к учащению дыхания и сердечного ритма, незначительному снижению вольтажа зубцов электрокардиограммы.

У больных с явлениями недостаточности коронарного кровообращения наблюдалось учащение дыхания до 30—36 в минуту и сердечного ритма до 100—120 ударов в минуту. Зубец Т электрокардиограммы становил-

ся двухфазным и отрицательным во II и III отведении, интервалы $S - T$ находились ниже изолинии на 2—4 мм. Отмечалось также снижение вольтажа всех зубцов.

У 5 больных после вдыхания указанной выше газовой смеси, помимо изменений в электрокардиограмме, наблюдалось появление загрудинных болей, отдающих в левую руку и напоминавших боли, возникавшие ранее при приступах стенокардии. После вдыхания кислорода и приема внутрь нитроглицерина боли проходили.

Различными исследователями установлено, что кислородная недостаточность миокарда сопровождается характерными изменениями электрокардиограммы — сдвигом интервала $S - T$, снижением или извращением зубца T , уплощением всех зубцов электрокардиограммы, искажением комплекса $QRST$. Наиболее чувствительным показателем является изменение зубца T . Эти изменения электрокардиограммы связаны главным образом с нарушениями течения аэробных окислительно-восстановительных энергетических процессов в сердечной мышце. Определенное влияние на них оказывает и изменение состояния экстракардиальных нервов — повышение тонуса симпатических нервов, снижение тонуса блуждающего нерва. Косвенным указанием на значительную патогенетическую роль кислородной недостаточности в развитии стенокардии и инфарктов миокарда являются многочисленные данные о благотворном влиянии при этом кислородной терапии (М. Я. Ратнер, З. А. Горбункова, В. М. Белоножко, Д. А. Силантьева и др.)

ЭНДОКАРДИТ

Установлено, что течение различных форм эндокардитов сопровождается развитием в организме кислородной недостаточности.

Последняя в наиболее легкой форме наблюдается при остром и хроническом доброкачественных эндокардитах. Возникновение гипоксии при острых доброкачественных эндокардитах обусловлено, по-видимому, сопутствующим поражением легких в виде так называемой ревматической пневмонии или подобному ей воспалительному процессу, а также нарушением циркуляции крови в малом круге кровообращения (застойные явления). При хронических эндокардитах с доброкачествен-

ным течением к гипоксической форме кислородной недостаточности присоединяется циркуляторная в результате расстройства общей гемодинамики.

В этих случаях, по данным В. М. Примака (1952), Г. М. Поволоцкой (1952) и др., отмечается нерезкое снижение содержания кислорода в артериальной крови и гораздо более выраженное уменьшение его в венозной (до 10—6 об.% при норме в 13—12 об.%).

Возникающее при этом увеличение артерио-венозного различия трактовалось указанными авторами не только как выражение замедления циркуляции крови в тканевых капиллярах, но и как показатель комплексного усиления потребления тканями кислорода. О компенсаторном усилении окислительных процессов говорили и данные Г. М. Поволоцкой о повышении основного обмена у таких больных, а также коэффициента использования кислорода из вдыхаемого воздуха.

Гораздо более тяжелые изменения наблюдаются у больных злокачественным эндокардитом. К гипоксической и циркуляторной формам кислородной недостаточности присоединяются анемический (в связи с развитием вторичной анемии) и тистотоксический (из-за токсикоинфекционного поражения тканевых окислительно-восстановительных ферментных систем).

Наряду с резким снижением содержания кислорода в артериальной и венозной крови у подобных больных уменьшается артерио-венозное различие в содержании кислорода. Это говорит об уменьшении потребления тканями кислорода, основного обмена коэффициента поглощения кислорода из вдыхаемого воздуха, активности ферментов карбоангидразы и каталазы, содержания в крови глутатиона (Г. М. Паволоцкая, В. М. Примака, 1952).

Наиболее устойчивыми симптомами гипоксии у больных доброкачественным и злокачественным эндокардитом являются одышка, тахикардия и повышенная утомляемость.

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

При сердечно-сосудистой недостаточности наличие явлений гипоксии не подлежит сомнению. Как мы уже указывали, в ответ на местную гипоксию в центральной

нервной системе при этом наступает повышение основного обмена на периферии. По данным Вейцзекера и Роде, при увеличении работы сердца увеличивается потребление кислорода пропорционально нарастанию числа сердечных сокращений. По данным Шпека, Крайза, дю Буа, при компенсированных формах пороков сердца и миокардите без выявления симптома одышки основной обмен нормален. Часты также и случаи повышения основного обмена. Повышение основного обмена обычно объясняют необходимость большей утилизации кислорода для доокисления большого количества промежуточных продуктов обмена, образовавшихся в результате недостаточного окисления в тканях. Разумеется, в организме больного с тяжелой сердечной недостаточностью постоянно имеется кислородная задолженность. Однако наиболее вероятно, что и при сердечной недостаточности повышение основного обмена является ответом организма на локальную мозговую гипоксию.

Характер гипоксии при сердечной недостаточности в высшей степени многообразен. Г. Ф. Ланг различает три стадии сердечной недостаточности. В первой стадии в покое не наблюдается обнаруживаемых клинически признаков сердечной недостаточности и явления гипоксии выступают только после нагрузки при появлении одышки, быстрой утомляемости, сердцебиения, которые не исчезают и по ее прекращении. Вторая стадия, по Г. Ф. Лангу, разделяется на два периода. В первом периоде развиваются незначительные застойные явления в легких или в большом кругу, во втором — явления застоя выражены резче и приводят к стойким и распространенным отекам. Третья стадия характеризуется нарушением функций всех органов и стойкими вторичными изменениями. При этом наблюдается общее истощение. Эту стадию называют дистрофической (Н. Д. Стражеско). Понятно, что степень гипоксии во всех стадиях будет различна. Основной обмен повышен за исключением состояния тяжелой дистрофии, когда к циркуляторной гипоксии присоединяются явления гистотоксии при снижении потребления кислорода большинством тканей. Минутный объем уменьшается пропорционально степени сердечной недостаточности. Количество циркулирующей крови увеличивается пропорционально степени недостаточности. Увеличение количества цирку-

лирующей крови происходит, по-видимому, не только благодаря компенсаторной полицитемии, но и вследствие увеличения массы крови. В первой стадии и в начале второй это явление наиболее резко выражено как реакция костного мозга на гипоксию с усилением гемопоэза.

Основным нарушением при сердечной недостаточности является замедление тока крови, которое наиболее выражено при тяжелых формах сердечной недостаточности. Так как потребность в кислороде на периферии значительно увеличивается, то замедление тока крови могло бы служить некоторым видом компенсации этого тяжелого гипоксического состояния. Представление о взаимоотношениях, создающихся при этом, могла бы дать кривая диссоциации оксигемоглобина. К сожалению, отсутствие собственных материалов не позволяет высказаться о характере кислородного бюджета при сердечно-сосудистой недостаточности, тем более что литературные данные в этой области не отличаются однородностью и конкретностью.

При неосложненных формах сердечной недостаточности (митральные, аортальные пороки, комбинированные сердечные пороки, мерцательная аритмия сердца и пр.) Д. М. Зислин отмечает увеличенную отдачу кислорода оксигемоглобином, причем по мере нарастания степени декомпенсации связь гемоглобина с кислородом ослабевает и отдача кислорода увеличивается. Данные Д. М. Зислина получены, несомненно, с помощью дефектной методики, но все же вероятно, что кривая диссоциации HbO_2 при сердечной недостаточности снижается.

Что касается утверждения о том, что с нарастанием степени декомпенсации связь гемоглобина с кислородом ослабевает, то оно еще подлежит изучению. Литарчек отмечает, что при сердечно-сосудистой недостаточности в стадии компенсации кривая диссоциации резко снижена. Коэффициент утилизации при этом повышается. Так как точка вены при этом незначительно отклонена от нормы, то надо полагать, что потребление кислорода происходит при нормальном его парциальном давлении. У больных сердечными заболеваниями в стадии декомпенсации снижение кривой диссоциации оксигемоглобина выражено менее резко; рН при этом остается в норме. Ввиду ограниченного материала исследования и

разноречивости полученных результатов трудно указать истинное направление кривой диссоциации в стадии декомпенсации.

О характере застойной гипоксии при осложненных формах сердечно-сосудистой недостаточности известно мало. Так, при врожденных заболеваниях сердца, когда кровь проникает в правое сердце из левого, минуя путь аэрации (шунт), можно наблюдать интенсивно выраженную гипоксию. Цианоз наступает без сердечной слабости. В связи с тем что артериальная кровь представляет собой смесь аэрированной и неаэрированной крови, процент насыщения ее кислородом значительно ниже нормы (Кемпбелл, Гольдшмидт и Ляйт, Пултон, Гунт). В некоторых случаях насыщение артериальной крови кислородом достигает 66%, а венозной — 23% (Мейнцер). Кислородная емкость составляла в таких случаях 25%. Ван Слайк полагает, что для создания подобной степени артериального недонасыщения 40% крови должно пройти через неаэрированные пути. Но так как здесь повышена кислородная емкость гемоглобина и имеет место интенсивно выраженный цианоз, то артериальное недонасыщение может объясняться наличием высокого содержания восстановленного гемоглобина. Это заболевание характеризуется гипоксическим типом гипоксии, однако интенсивность цианоза и увеличенное потребление кислорода на периферии свидетельствуют о том, что здесь имеют место и явления циркуляторной гипоксии.

Аналогичные явления наблюдаются при кардио-пульмональном синдроме. Последний представляет собой явление, довольно частое среди заболеваний сердечно-сосудистой системы. Увеличенное потребление кислорода и наличие цианоза говорят о том, что наряду с циркуляторной гипоксией имеются явления гипоксической гипоксии. Насыщение кислородом венозной крови снижено против нормы наряду со снижением насыщения кислородом артериальной крови. Можно предположить, что кривая диссоциации оксигемоглобина при кардиопульмональной недостаточности будет сдвинута книзу от нормальной кривой. Точных исследований в этом направлении нет. По данным Д. М. Зислина, у больных с кардио-пульмональной недостаточностью отмечается увеличенная отдача кислорода оксигемоглобином по

сравнению с нормой. Однако увеличение отдачи кислорода значительно меньше, чем у соответствующей по степени тяжести категории больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Эти данные весьма вероятны.

Можно себе представить, таким образом, что кривая диссоциации HbO_2 у этих больных не будет столь снижена, как следовало ожидать у больных с тяжелой степенью циркуляторной гипоксии. Так как при эмфиземе имеет место повышение кривой диссоциации, а при циркуляторной гипоксии, отмечаемой при сердечной недостаточности — ее понижение, то при явлениях кардиопульмональной недостаточности можно ожидать незначительного снижения кривой диссоциации. Более того, кривая диссоциации может сохранить нормальное направление при этой комбинации. По мере улучшения состояния больных отдача кислорода увеличивается, т. е. кривая диссоциации, по-видимому, сдвигается вниз.

При сердечных заболеваниях с явлениями артериальной гипоксемии со снижением степени насыщения крови кислородом имеет место присоединение гипоксической гипоксии. Н. Н. Савицкий описывает сердечно-сосудистую недостаточность при болезни Аэрца — Арилага, при которой установлено одновременное поражение легочного аппарата. По Уленбруку, это заболевание дает типичную картину полиглобулии с повышением кислородной емкости крови. Степень насыщения O_2 артериальной крови 82—75%, содержание CO_2 составляет 47—69%. Некоторые рассматривают эту болезнь как комбинацию сердечной недостаточности с эмфиземой легких. Н. Н. Савицкий высказывает предположение, что в основе этого страдания лежит нарушение корреляции между легочной вентиляцией и кровообращением в малом круге. Болезнь Аэрца — Арилага является крайней степенью кардиопульмонального синдрома.

Попытку авторов косвенным путем подойти к вопросу потребления кислорода при различных формах и степени сердечно-сосудистой недостаточности при дыхании кислородом вряд ли можно считать удачной. Н. Н. Савицкий полагает, что при кислородной терапии больных сердечными заболеваниями «устраняется не только кислородная задолженность, но на некоторое время и причины, ее вызывающие». Во всяком случае приходится отметить с сожалением, что до сих пор в

литературе нет четких представлений о характере кривой диссоциации при сердечной недостаточности. Если принять во внимание указания некоторых клиницистов, что при сердечной патологии очень рано наступает небольшое снижение артериализации, то, по-видимому, парциальное давление кислорода в артериальной крови также снижается. Обычно клиницисты отмечают как чрезвычайно раннее явление нарушения в центральной нервной системе. Указывают на понижение умственных способностей, ухудшение сна и пр. Можно полагать, что порочный круг при сердечной недостаточности возникает при нарушении корреляции между возросшими потребностями в кислороде на периферии вследствие мозговой гипоксии и неадекватным снабжением кислородом. В периоде компенсации возросшие потребности обеспечиваются за счет главного приспособительного механизма — уменьшения сродства гемоглобина к кислороду, что проявляется в снижении кривой диссоциации.

В стадии декомпенсации преобладающим фактором является замедление кровотока с явлениями застоя в наиболее важных органах и системах (печени, почках, пищеварительном тракте и пр.). В дальнейшем нарушаются условия диффузии кислорода в результате изменения проницаемости капиллярного эндотелия и явлений серозного воспаления.

Однако все приведенные выше рассуждения, возможно, не отражают полностью многообразия кислородного бюджета, которое наблюдается при сердечно-сосудистой недостаточности.

Достаточно указать, что нарушение проницаемости при сердечно-сосудистой патологии в состоянии декомпенсации ставится под сомнение.

В редких случаях, и то при тяжелой сердечно-сосудистой недостаточности, обнаружено нарушение проницаемости капиллярного эндотелия. Так как кривая диссоциации оксигемоглобина в это время менее резко снижена, чем в стадии компенсации, то, естественно, возникает кислородная задолженность в тканях с извращением нормального хода окислительных процессов. Потребности в кислороде в органах и тканях в стадии декомпенсации остаются повышенными до тех пор, пока не наступит дистрофическая стадия, приводящая организм к быстрой гибели.

Необходимо иметь в виду, что гипоксия, вызванная сердечно-сосудистой недостаточностью, в свою очередь отражается на функции сердца, нарушая нормальное течение в нем энергетических процессов и ослабляя резервные возможности его как компенсаторного органа. Гипоксия нарушает и функцию всей системы кровообращения главным образом вследствие нарушения нервной регуляции тонуса кровеносных сосудов.

Установлено, что результатом длительной гипоксии является относительное преобладание в сердце гликолитического пути освобождения энергии над аэробным окислением при снижении запасов в сердечной мышце макроэргических фосфорных соединений (аденозинтрифосфат, креатинфосфат) и гликогена.

Так, экспериментальными исследованиями многих авторов показано значительное уменьшение содержания гликогена в сердечной мышце при различных формах гипоксии — при подъемах на высоты (Шуман, 1942), асфиксии (Гауг, 1937), сердечной недостаточности (Готтденкер и Ротбергер, 1936).

Аналогичные данные в отношении уменьшения содержания аденозинтрифосфата и креатинфосфата в миокарде при сердечной недостаточности получены М. Е. Райскиной в 1951 г. в лаборатории кафедры, руководимой нами.

ГИПЕРТОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ

Возникновение гипоксии у больных гипертонией, по данным Ф. Я. Примака и его сотрудников, обусловлено в основном прогрессирующим расстройством функции сердечно-сосудистой системы. Последнее, однако, очень рано комбинируется с нарушением внешнего дыхания из-за дисфункции дыхательного центра. Затем к этому нередко присоединяется стойкое уменьшение количества эритроцитов и гемоглобина, что, естественно, снижает дыхательную функцию крови, тем более что белковый компонент гемоглобина (глобин) при гипертонии также повреждается (А. М. Чарный). Наконец, в качестве чрезвычайно грозного осложнения заболевания появляется поражение тканевых окислительно-восстановительных ферментных систем со снижением потребления в тканях кислорода (гистотоксическая гипоксия).

Таким образом, при гипертонической болезни, как правило, возникает сложный синдром кислородной недостаточности различной тяжести и, если так можно сказать, различной злокачественности. Доминирует при этом, особенно в ранних стадиях заболевания, кислородная недостаточность центральной нервной системы. Это накладывает отпечаток на развитие болезни и обуславливает возникновение ряда клинических симптомов.

У больных гипертонией, по данным Ф. Я. Примака, очень рано наблюдается чрезмерная возбудимость нервной системы, психическая неустойчивость, необычная общая раздражительность и нескритическое отношение к окружающим. Гипоксия сопровождается у больных одышкой, общей слабостью, понижением работоспособности, плохим сном, ощущением тяжести и болей в голове, появлением головокружений, загрудинных болей и др.

Нарушение функции высших отделов центральной нервной системы, в том числе и коры головного мозга, при гипертонической болезни доказано и прямыми электроэнцефалографическими исследованиями.

Так, Ф. Н. Серков и Б. С. Шкляр установили, что электрическая активность коры головного мозга у больных гипертонией изменена. При этом наблюдается нарушение регулярности α -ритма вплоть до полного его исчезновения. Амплитуда α -волн при гипертонической болезни уменьшается. На электроэнцефалограмме появляются особые, медленно протекающие волны, что авторами предположительно было расценено как выражение нарушенных обменных процессов в мозгу вследствие гипоксии.

Для проверки этого ими было прослежено влияние кратковременного (3—4 минуты) вдыхания кислорода из кислородной подушки на электрическую активность коры головного мозга. Было обнаружено, что вдыхание кислорода вызывает увеличение амплитуды α -волн и восстановление регулярности α -ритма, медленные же волны при этом не исчезают. Возможно, однако, что вдыхание кислорода было чересчур кратковременным, что не отрицают и сами авторы.

Необходимо иметь в виду, что при гипертонической болезни страдают от гипоксии не только высшие отделы центральной нервной системы, но и периферические аф-

ферентный и эфферентный аппараты ее, в том числе и нервнорецепторные приборы, расположенные по ходу кровеносных сосудов.

Расстройство нервной регуляции сосудистого тонуса приводит не только к повышению артериального и венозного давления, но и к нарушению капиллярного кровообращения (замедление тока крови, развитие стазов, изменение формы капиллярных петель, повышение проницаемости стенок капилляров, перикапиллярная отечность и пр.). Следствием этого является замедление общей скорости кровотока.

Так, по данным К. А. Кумпан, исследовавшего скорость кровотока по магнетиальному методу, она равна в первой фазе болезни (по классификации Стражеско) 18—20 секундам, во второй — 22—24 секундам, а в третьей — 30—36 секундам.

Естественно, что такое замедление кровотока не может не сказываться на доставке кислорода тканям с кровью. Понятно также и то, что от недостатка кислорода страдает вся нервная система как ткань, нуждающаяся для осуществления своей функции в бесперебойной доставке кислорода.

Необходимо подчеркнуть еще раз, что кислородная недостаточность развивается не только в далеко зашедших стадиях гипертонической болезни, но именно в ранних функциональных, переходящих стадиях.

У таких больных даже при снизившемся до нормы артериальном кровяном давлении можно обнаружить наличие компенсаторных сдвигов, характерных для гипоксии. Эти сдвиги выражаются в увеличении содержания гемоглобина и кислорода (в артериальной крови). При этом, однако, имеет место и снижение содержания кислорода в венозной крови и высокое артерио-венозное различие в содержании кислорода, повышенная утомляемость больных и одышка при обычной физической нагрузке, загрудинные боли и другие симптомы, характерные для гипоксии.

По данным А. М. Чарного, С. Э. Красовицкой и М. Е. Сыркиной, общим для тяжелых форм гипертонической болезни является извращение формы кривой диссоциации, сдвиг ее вниз и вправо с потерей S-образной формы, большое артериовенозное различие в содержании кислорода.

В качестве примера можно привести кривую диссоциации больной М. с тяжелой формой гипертонической болезни. Артериальному давлению 220/120 мм ртутного столба сопутствовали сердечные явления и явления со стороны глазного дна. Кривая диссоциации оксигемоглобина, полученная при поступлении больной в клинику, характеризовалась потерей S-образной формы. Заметен сдвиг вниз и вправо, большое артерио-венозное различие в содержании кислорода.

Больная в течение 3 недель ежедневно по 25 минут вдыхала кислород 40% концентрации. Несмотря на увеличение содержания углекислоты в крови, снижения кривой диссоциации оксигемоглобина у нее не наблюдалось. Артерио-венозное различие в содержании кислорода еще больше возросло. Стойкое извращение формы кривой диссоциации, гипоксический синдром, во многом сходный с таковым у животных с экспериментальной гипертонией (см. ниже), позволяет предположить, что почечное происхождение этой гипертонии весьма вероятно. Отсутствие ответа на кислородную терапию дает основание отнести этот случай к тяжелым формам.

Среди исследованных нами больных гипертонией были такие, которым в клинике был установлен диагноз «эссенциальная гипертония».

Приведем краткую выдержку из истории болезни больной О.

Артериальное давление 215/110 мм ртутного столба. Сердце расширено влево. Электрокардиограмма: левограмма, смещение интервала S—T. Понижение зрения и слуха.

Кривая диссоциации оксигемоглобина при поступлении в клинику представляла почти прямую линию с резким отклонением вниз и вправо. Наблюдалось большое артерио-венозное различие в содержании кислорода. Градиент давления располагался между 110 и 45 мм. Больная в течение 3 недель по 25 минут ежедневно получала кислородную терапию (40% кислорода). Кровяное давление несколько снизилось. После проведенных сеансов кислородной терапии отмечался подъем кривой диссоциации, однако форма ее не представляла значительных изменений.

Таким образом, имелись все основания рассматривать и данный случай как гипертонию почечного типа. Положительная реакция на вдыхание кислорода позволяет отнести его к не столь тяжелым формам почечной гипертонии.

Ранним извращением функции дыхательного центра можно объяснить и возникновение одышки у больных гипертонической болезнью. Доказательством этого являются данные Н. С. Заноздра о нарушении у подобных больных функции внешнего дыхания и газообмена в легких.

Изменение газообмена сводилось при этом к нарастанию потребления кислорода в легких в минуту (проба на кислородную задолженность), снижению содержания углекислоты в выдыхаемом воздухе, уменьшению содержания кислорода в артериальной и венозной крови и увеличению артерио-венозного различия в содержании кислорода, за исключением третьей фазы болезни; содержание углекислоты в артериальной и венозной крови нарастало в первой и особенно во второй фазе болезни и резко снижалось в третьей фазе.

Что касается внешнего дыхания, то наиболее характерными являлись лабильность динамических показателей его (легочная вентиляция, глубина дыхания) и снижение величины жизненной емкости легких.

У многих больных, по наблюдению автора, возникала одышка (в первой фазе при физических напряжениях, во второй и третьей фазах — даже в покое), достигающая, особенно в третьей фазе, степени астматических приступов. Эпизодически у больных возникал кашель, сочетающийся с наличием мелких влажных хрипов в легких, выслушиваемых чаще всего ниже углов лопаток справа (особенно в третьей фазе).

Наибольшего выражения синдром кислородной недостаточности достигает в третьей дистрофической стадии гипертонической болезни, когда в различных паренхиматозных органах развиваются органические изменения.

Причина их возникновения кроется, вероятнее всего, в постепенном поражении функции тканевых окислительно-восстановительных ферментных систем, которое является выражением общего глубокого нарушения белковых комплексов органных структур.

Снижение потребления кислорода в тканях из-за гипотоксии протекает на фоне резчайшего поражения капиллярного кровообращения с отеком тканей.

Выражением нарушения белкового обмена является и анемизация организма, наблюдающаяся в третьей стадии.

Несомненный интерес представляют формы гипертонической болезни в стадии функциональных расстройств при наступлении климактерического периода или при нервных потрясениях. В этом смысле интересны наблюдения над больными с периодическими подъемами артериального давления до 210 мм ртутного столба. У этих больных, по нашим данным, кривая диссоциации оксигемоглобина и газовый состав крови совершенно нормальны.

Следует далее отметить, что в развитии гипертонической болезни существенное место принадлежит не только общей кислородной недостаточности, но и местной, развивающейся в различных органах, в том числе в почках.

Это подтверждается данными А. М. Чарного, С. Э. Красовицкой и Н. Н. Лаптевой, полученными при исследовании характера гипоксического синдрома при экспериментальной почечной гипертонии.

Так называемая почечная ишемия, возникающая при различных видах экспериментальной гипертонии, трактуется различными авторами по-разному. Одни исследователи рассматривают почечную ишемию как состояние недостаточности почечного кровообращения при частичном прекращении доступа артериальной крови (зажатие почечной артерии). Другие считают, что особое значение в этом отношении имеет рано развивающаяся повышенная чувствительность афферентных артериол почек к вазоактивным веществам, а также к пониженному парциальному давлению кислорода. Третья группа не придает решающего значения ишемии, ибо она компенсируется быстрым образованием коллатералей, но фиксирует внимание на том, что даже при восстановлении коллатерального кровообращения ишемическое состояние будет сохранять свое значение для определенных высокочувствительных участков почечной паренхимы, стимулируя в этих участках продукцию повышенного количества ренина.

Таким образом, реальных данных о том, какие процессы возникают в почечной паренхиме при так называемой искусственной ишемии, мы не имеем.

Известно, что при определенных формах гипертонии в процесс включается сложная энзимная система: ренин — гипертензин — гипертенгиназа. Механизм действия этой системы достаточно изучен. Он включает два

обязательных момента — наличие подвоза достаточного количества плазмы с содержанием α_2 -глобулина и взаимодействие последнего с ренином. Другим, не менее важным моментом является избыточное образование ренина. Оба этих основных ингредиента сложной реакции чрезвычайно важны, особенно если принять во внимание, что весь энзимный механизм — образование гипертензина и угнетение его гипертензиной — может происходить только в плазме.

В лаборатории кафедры, руководимой нами, методом ретроградной аортографии были изучены изменения, наступающие в интактной почке после частичного зажатия артерии другой почки (А. М. Чарный, С. Э. Красовицкая, Н. Н. Лаптева, Плутенко). Было показано, что в кровообращении интактной почки после одностороннего оптимального сужения одной почечной артерии наступает серьезное замедление кровотока. Позволительно предположить, что ишемизируется не только перевязанная, но и интактная почка. Разумеется, решающая роль принадлежит местному гипоксическому фактору, обуславливающему избыточное образование ренина.

Характер гипоксии, возникающей в ишемической почке, представляет большой интерес для изучения. Исследования лаборатории Блелока не дали убедительных данных, поскольку в них изучались только газы крови. Что касается утверждения Пэйдж и Кольштедта о решающей роли пульсового давления ишемической почки, то они, по мнению многих авторов, малоубедительны вследствие их плохой экспериментальной воспроизводимости. Характер гипоксического синдрома в почках при экспериментальной почечной гипертензии оказался значительно сложнее. Вначале нами и Н. Н. Лаптевой было показано, что наряду со снижением дыхания ткани ишемической почки ухудшается также дыхание интактной.

В связи с этим была сделана попытка выяснить характер гипоксического синдрома, развивающегося при экспериментальной почечной гипертензии, и сопоставить полученные данные с характером гипоксии при гипертонической болезни у человека.

Методом исследования при экспериментальной почечной гипертензии являлся анализ газового состава крови

и кривая диссоциации оксигемоглобина. У животных исследовался, кроме того, газовый состав крови почечной артерии и почечной вены, а также дыхание почечной ткани.

Исследования диссоциации оксигемоглобина производились при давлении углекислоты, соответствующем его напряжению в артериальной крови. Одновременно определялось содержание гемоглобина, количество эритроцитов, показатель гематокрита, плотный остаток и рН крови.

В результате проведенных экспериментов было установлено, что у собак в раннем периоде экспериментальной почечной гипертензии (через 11—20 дней после частичного зажатия левой почечной артерии) кровяное давление повышается до 170—180 мм ртутного столба. Далее исследования, проведенные нами, С. Э. Красовицкой и П. Е. Сыркиной, показали, что кривая диссоциации оксигемоглобина в этом периоде развития гипертензии характеризуется сдвигом вправо и вниз. Отмечается высокое парциальное давление кислорода в артериальной крови. Артерио-венозное различие в содержании кислорода увеличивается в 2 раза и более против нормы. Артерио-венозная разница в содержании кислорода в крови почечных сосудов также возрастает почти вдвое по сравнению с нормальной величиной. Полученные результаты позволили сделать вывод, что в этом периоде экспериментальной гипертензии имеют место явления циркуляторной гипоксии, поскольку кислород доставляется почечной ткани при высоком парциальном давлении, но при значительном замедлении кровотока.

Этот период характеризуется замедлением кровотока не только в так называемой ишемической почке, но, по данным, полученным нами методом ретроградной аортографии, и в интактной почке.

Дыхание почечной ткани в этом периоде в ишемической почке резко снижено, в то время как в интактной оно находится на нижней границе нормы либо ниже этой величины. Опыты, поставленные Н. Н. Лапгевой, показали снижение тканевого дыхания и в интактной почке. При полном зажатии всего сосудистого пучка не резко снижается дыхание ткани интактной почки, что, по-видимому, может быть отнесено на счет влияния на

нервный механизм почки. При наложении зажима на почечную артерию наступает значительно большее снижение тканевого дыхания интактной почки, что, по-видимому, объясняется поступлением из ишемической почки в кровоток вазоактивных веществ. Таким образом, как общий, так и локальный (почечный) гипоксический синдромы в начальном периоде развития экспериментальной почечной гипертензии обнаруживаются очень рано, вероятно, с первым появлением повышенного кровяного давления.

В дальнейшем были проведены исследования с целью выяснить характер гипоксии при длительной экспериментальной гипертензии.

Под наблюдением находилось 6 собак с экспериментальной почечной гипертензией, длившейся в течение $1\frac{1}{2}$ —6 месяцев. О характере гипоксии у них судили по кривым диссоциации.

Было установлено, что кривая диссоциации оксигемоглобина у экспериментальных животных сдвинута вниз и вправо и у некоторых из них характеризовалась полной потерей S-образной формы. Градиент давления был растянут, парциальное давление кислорода в артериальной крови необычайно высоко по сравнению с нормой.

Через $4\frac{1}{2}$ месяца, когда размер выведенной под кожу левой почки уменьшался и кровяное давление возвращалось к нормальному уровню, можно было отметить почти полную ликвидацию гипоксического синдрома. Кривая диссоциации оксигемоглобина была только слегка снижена. Парциальное давление кислорода в артериальной крови не представляло отклонений от нормы. Артерио-венозная разница в содержании кислорода несколько превышала нормальную величину. Казалось, гипоксический синдром, который в предшествующих опытах был хорошо выражен, почти полностью исчез.

Это совпадало с возвращением повышенного кровяного давления к нормальному уровню. При создании стойкой гипертензии гипоксический синдром выявляется в полной мере.

Таким образом, характер гипоксии, развивающейся в раннем периоде экспериментальной почечной гипертензии, тесно связан с состоянием повышенного кровяного давления. В связи с тем, что никаких изменений ни со

стороны рН крови, ни со стороны содержания в ней углекислоты, ни в концентрации крови не было обнаружено, то можно предположить, что резкое изменение формы кривой диссоциации оксигемоглобина объясняется видоизменениями в глобиновом компоненте гемоглобина. Это следует рассматривать как частный случай возможного нарушения правильного синтеза белка в организме. Поэтому нарушение белкового обмена у больного гипертонией должно привлечь внимание. Действительно, постоянное поступление фермента, расщепляющего белок (ренина), наряду с изменением в составе белковых фракций плазмы делает это предположение весьма вероятным. Опыт показывает, что парциальное давление кислорода в почечной артерии снижается, а это более вероятный стимул для продукции избыточного ренина. Наличие высокого парциального давления кислорода в артериях большого круга кровообращения заставляет также предполагать, что процессы диффузии кислорода в ткани гипертонического животного также затруднены.

В заключение необходимо еще раз подчеркнуть то обстоятельство, что кислородная недостаточность при гипертонической болезни оказывает неблагоприятное влияние на интимные стороны процессов обмена веществ в различных тканях и органах.

Убедительным подтверждением этого являются, например, данные исследований (выполненных М. Е. Райскиной под руководством А. М. Чарного) изменений обмена веществ сердечной мышцы и электрокардиограммы при экспериментальной гипертонии.

Автором было установлено, что развитие экспериментальной гипертонии у кроликов сопровождается уменьшением содержания в сердечной мышце энергетических веществ — гликогена, креатинфосфата и в малой степени аденозинтрифосфорной кислоты. Наряду с этим имело место изменение направления зубца T , смещение интервала $S—T$ и появление левограммы.

Все изложенное позволяет сделать вывод, что в патогенезе гипертонической болезни существенное место занимает как прогрессирующая общая кислородная недостаточность организма, так и местная вторично-возникающая кислородная недостаточность в различных тканях и органах.

Глава VIII

ГИСТОТОКСИЧЕСКИЙ ТИП КИСЛОРОДНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Гистотоксическая гипоксия — форма кислородной недостаточности, возникающая вследствие нарушения функции ферментных систем, катализирующих процесс биологического окисления в тканях.

Если для первых трех форм гипоксии, уже рассмотренных нами, характерным является то или иное нарушение процесса доставки тканям кислорода, то гистотоксической гипоксии свойственно нарушение использования, потребления ими нормально доставляемого кровью кислорода.

Нарушения главного пути окислительно-восстановительных процессов в тканях можно разделить на две группы.

Первая из них касается повреждения фермента цитохромоксидазы, активирующего молекулярный кислород, поступивший из крови в тканевую жидкость, вторая — повреждения активности группы дегидразных ферментов, осуществляющих отрыв атомов водорода от окисляемых органических веществ и снижающих энергетический потенциал его.

Следует подчеркнуть, что потребление кислорода замедляется или прекращается при поражении любого звена окислительно-восстановительной системы тканей.

Независимо от того, какая именно часть дыхательной системы тканей повреждена, потребление кислорода будет замедлено либо прекращено.

Схематически развитие гистотоксического типа гипоксии может быть представлено следующим образом.

Содержание и парциальное давление кислорода в артериальной крови не представляет отклонений от нормы. Содержание кислорода в венозной крови не намного отличается от артериальной. Парциальное давление O_2 в венозной крови значительно превышает норму и только в дальнейшем наступает небольшое его снижение (рис. 57). Артерио-венозное различие в содержании кислорода крайне невелико.

В зависимости от характера воздействовавшего яда и степени интенсивности гипоксии артерио-венозное раз-

личие в содержании кислорода будет изменяться в сторону увеличения или уменьшения. Больше всего эта схема подходит к отравлению цианидами, когда после кратковременного периода возбуждения парализуются вазомоторный и дыхательный центры и постепенно происходит паралич окислительных процессов в тканях. Механизм этого процесса в общих чертах уже рассматривался нами. В результате отравления цианидами имеет

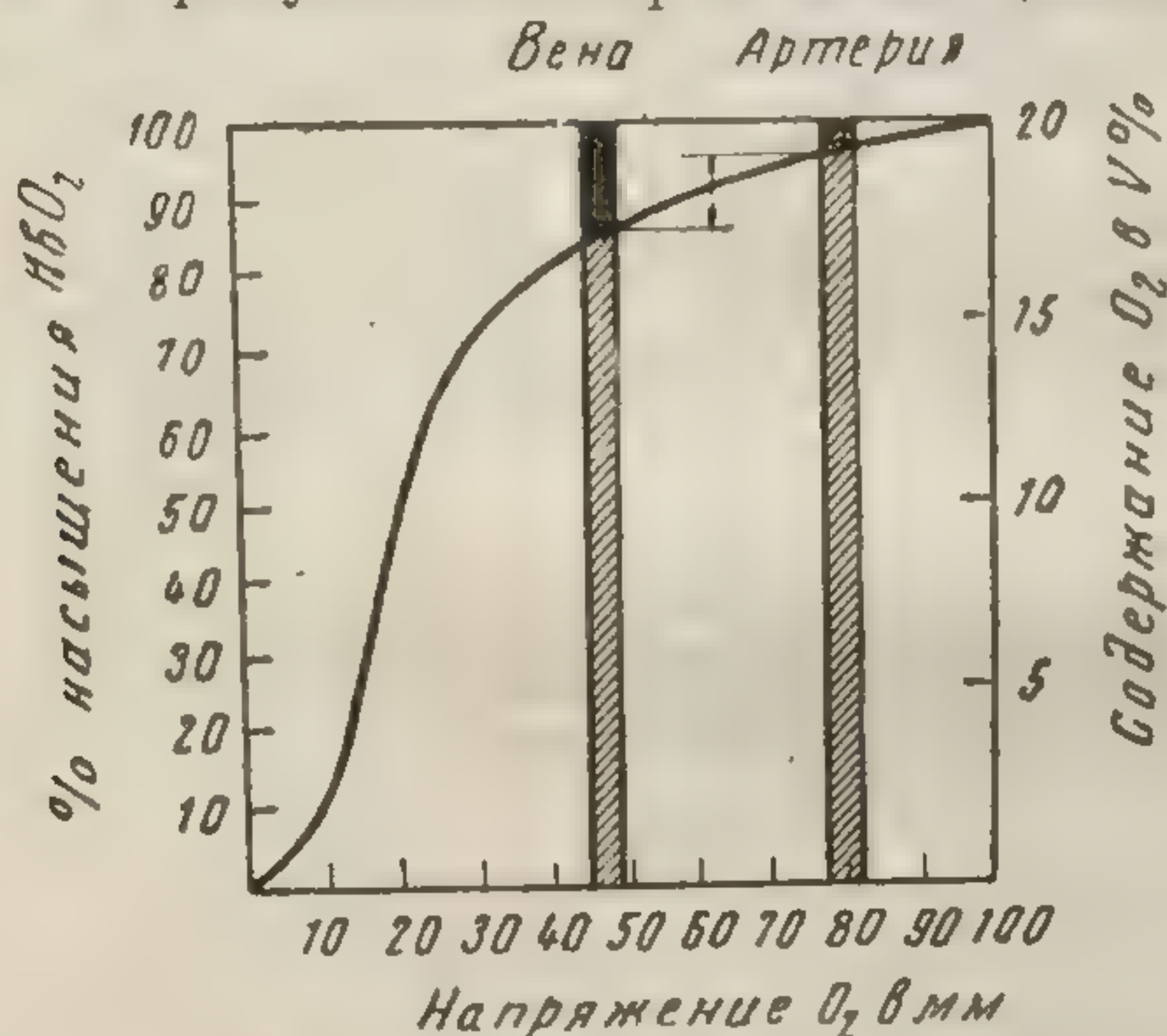


Рис. 57. Кривые диссоциации оксигемоглобина при гистологической гипоксии (по Менсу).

место гипоксия, степень которой зависит от дозы отравляющего вещества. Острая гипоксия при этом отличается внезапностью возникновения и медленным восстановлением. Внезапность свидетельствует о наличии шокового элемента, что особенно характерно для отравления средней тяжести. При этом отмечается учащенное дыхание, гипокапния с падением щелочного резерва с последующим терминальным ацидозом в результате накопления промежуточных продуктов распада.

Симптоматика гипоксии при различных степенях отравления неодинакова и зависит от концентрации яда. Табл. 12 иллюстрирует зависимость между концентрацией яда и клинической симптоматологией при отравлении HCN.

Отравление может произойти внезапно и выражается криком, судорогами, сразу наступает кома. При

Таблица 12

Концентрации яда	Симптомы
0,3	Моментальная смерть через 6—8 минут
0,12—0,15	Первые признаки отравления через несколько минут, смерть через 30—60 минут
0,02—0,04	Порог действия. Через несколько часов тошнота, сердечные и дыхательные расстройства
0,01—0,02	Никаких признаков отравления после 6-часового вдыхания

более медленно протекающем отравлении различают фазу возбуждения с головной болью, головокружением, учащением дыхания, тошнотой, рвотой. Затем внезапно наступает фаза угнетения, ноги подкашиваются, животное падает, дыхание становится коротким и перемежается с апноэ. В дальнейшем имеют место судороги и кома. В последней фазе наблюдается аритмия сердечной деятельности. Сердце продолжает работать некоторое время и после остановки дыхания.

При отравлении цианидами мы имеем дело почти с полным кислородным голоданием организма. Активное соединение HCN с окисленной формой цитохромоксидазы (Fe^{+++}) препятствует окислению цитохрома.

Связывание HCN дыхательным ферментом происходит в момент наличия в последнем железа в трехвалентной форме. Вследствие этого создается препятствие к восстановлению железа дыхательного фермента в двухвалентную форму и тем самым к переносу электронов на кислород.

При длительном контакте циана с кровью образуется соединение, получившее название циан-гемоглобин. Гемоглобин переходит в метгемоглобин, и поэтому соединение его с цианом правильнее называть циан-метгемоглобином. В нормальной крови метгемоглобина очень мало, и циан жадно соединяется с дыхательным ферментом в тот момент, когда железо в нем находится в трехвалентной форме.

Шибата и Тамаи у аэробных бактерий обнаружили, что циан может парализовать и цитохром. Диксон и Элиот выявили также количественные соотношения, существующие между цианом и дыхательным ферментом.

По их данным, максимальный эффект достигается при концентрации циана 0,001. Дыхание при этом подавляется на 40—90%. Таким образом, какая-то часть дыхания является устойчивой к действию цианидов.

Как в дальнейшем было показано Варбургом и Христианом, это «остаточное дыхание» объясняется действием аутооксидабельного флавинового фермента, в котором отсутствует Fe. Таким образом, ядовитое действие цианида проявляется в параличе потребления кислорода клетками пропорционально содержанию железа в клеточных катализаторах. Ряд исследователей (Анри, Вюрмзер, Бредиг) установили, что каталитические процессы резко тормозятся в присутствии циана. Виланд считает, что цианиды парализуют действие каталазы, разрушающей постоянно образующуюся в тканях перекись водорода.

Однако все эти детали механизма действия циана на добавочные дыхательные катализаторы еще недостаточно ясны. Как правило, при действии циана остается неповрежденной некоторая часть дыхания, которая обеспечивается безжелезистыми катализаторами. Однако этот добавочный путь окисления отличается весьма малой мощностью и эффективность его ничтожна. Усиление этой эффективности может быть достигнуто добавлением метиленовой сини.

При блокировании главного пути окисления возможно использование системы флавин — фермент и других безжелезистых катализаторов («остаточное дыхание») либо искусственное введение «заменителей» главного пути окисления, осуществляющих перенос водорода. Необходимо подчеркнуть, что роль «остаточного дыхания» крайне невелика, а поиски «заменителей» главного пути окисления, полностью обеспечивающих потребности организма в кислороде, не увенчались успехом. Так как связывание с дыхательным ферментом — процесс обратимый, то при небольших дозах яда при отсутствии вовлечения в процесс нервной системы происходит спонтанное реактивирование дыхательного фермента при превращении цианидов в роданистые соединения.

Изучение процесса реактивирования дыхательного фермента, отравленного цианидами, представляет исключительный интерес. В. М. Карасик доказал, что образование метгемоглобина в крови тормозит реакцию

связывания цианидов с дыхательным ферментом. Следовательно, образование метгемоглобина может служить терапевтическим мероприятием в целях освобождения дыхательного фермента из его связи с цианом.

Наиболее показательно процесс реактивирования был продемонстрирован в убедительном эксперименте Шапо-

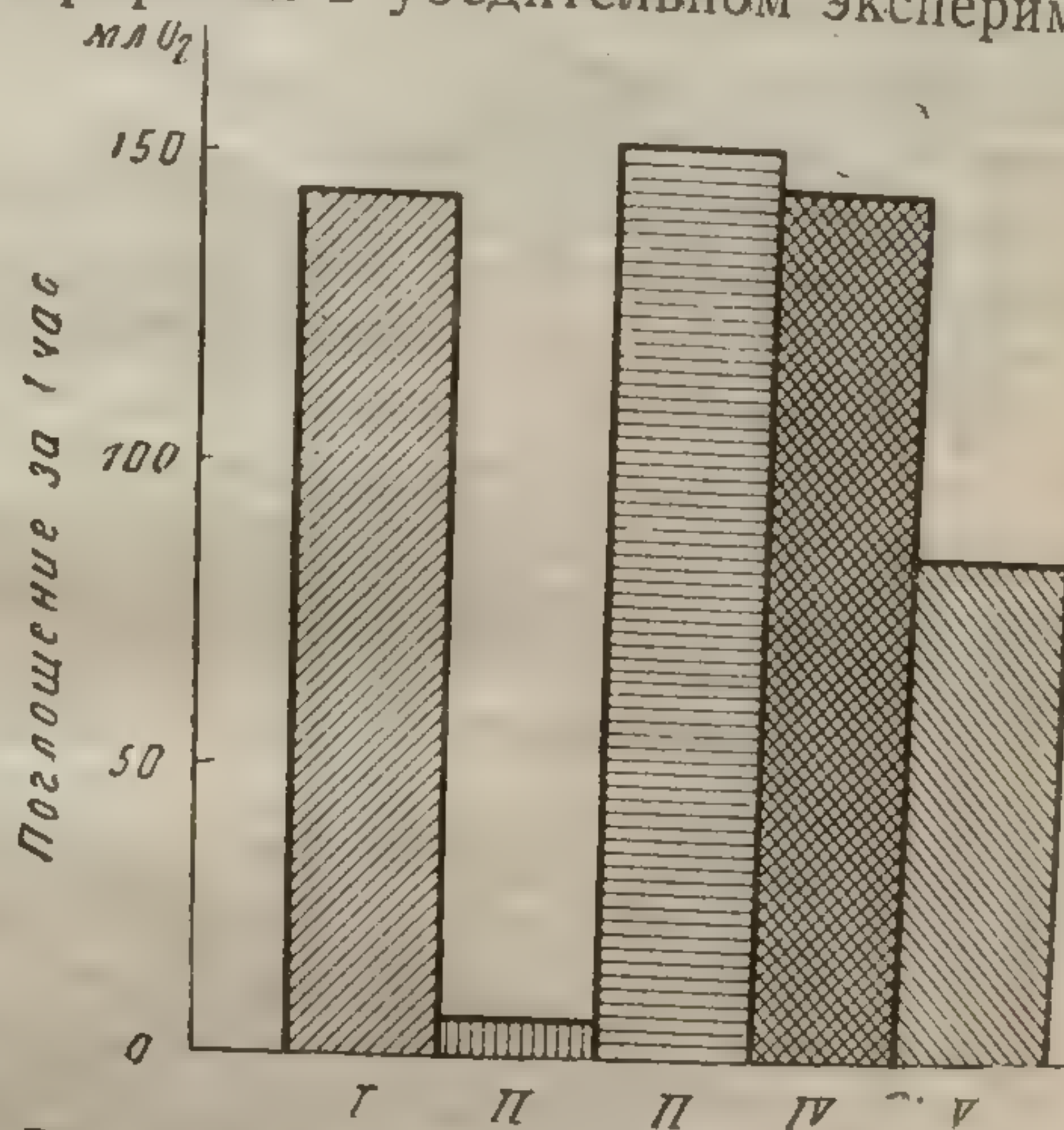


Рис. 58. Тканевое дыхание голубиных эритроцитов при отравлении цианидом и при дезинтоксикации.

I — нормальные эритроциты; II — отравленные цианидами; III — отравленные цианидом, затем обработанные нитритом; IV — отравленные цианидом, затем помещенные в раствор метгемоглобина; V — отравленные цианидом, затем смешанные с кроличьими метгемоглобинизированными эритроцитами.

та, проведенном на голубиных эритроцитах, обладающих как интенсивным дыханием, так и способностью к метгемоглобинообразованию. Циан применялся в концентрации, в 15 раз превышающей ту, которая вызывает максимальное подавление дыхания. Как показано на рис. 58, в этих случаях имеется лишь остаточное дыхание. При обработке отравленных эритроцитов нитритом натрия отмечено полное восстановление дыхания. Иначе говоря, образование метгемоглобина вызвало полное реактивирование дыхательного фермента. Если же отравленные эритроциты поместить в раствор метгемоглобина, то наступает такое же реактивирование дыха-

тельного фермента. Таким образом, взаимодействие между метгемоглобином и цианом может быть осуществлено и через мембрану эритроцита.

При смешивании отравленных эритроцитов с метгемоглобинизированными эритроцитами дыхание восстанавливается приблизительно на 50%. Таким образом, взаимодействие циана с метгемоглобином осуществляется и через две мембраны. Механизм реактивирования отравленного цианом дыхательного фермента при помощи метгемоглобина, по-видимому, сводится к тому, что связь циан — метгемоглобин оказывается более прочной, чем соединение циан — дыхательный фермент и при постоянной диссоциации последнего комплекса клетка может быть полностью освобождена от циана (Шапот). В клинической практике использование метгемоглобинообразователей давно получило признание как средство, в значительной степени освобождающее клетку от токсического действия циана.

В основном действие циана сводится к параличу окислительного звена дыхательной системы клеток, непосредственное же его разрушающее воздействие на протоплазму не имеет места. Гибель клетки обусловлена наступающим при этом кислородным голоданием. Освобождение организма от цианидов может происходить также при окислении синильной кислоты в циановую, которая в дальнейшем распадается на углекислоту и аммиак. В комбинации с углеводами она образует безвредные циангидрины.

Действие цианидов можно рассматривать как паралич строго локализованного участка центрального механизма окислительно-восстановительной системы клеток

Такой паралич окислительно-восстановительной системы клетки (оксидазного звена), наблюдающийся при отравлении цианом, не имеет своего аналога в клинике.

При отравлении цианидами эффективной является та терапия, при которой лечебные мероприятия базируются на конкурентных отношениях, устанавливаемых между терапевтическим агентом, цианом и дыхательным ферментом.

Гистотоксический тип гипоксии может выявиться при поражении другого участка главного пути окислительно-восстановительной системы клетки — ее дегидразного звена.

Поражение группы дегидразных ферментов наблюдается при:

- а) алкогольном отравлении,
- б) отравлении наркотическими веществами (эфиры, уретан, сульфоны, амиды, гидрокарбоновые соединения),
- в) авитаминозах В,
- г) длительном нарушении доставки кислорода в ткани,
- д) злокачественных новообразованиях.

Давно известно, что алкогольная интоксикация по своим симптомам напоминает острую гипоксию (Холден, Баркрофт, Гендерсон). При острой алкогольной интоксикации в крови не наблюдалось дефицита O_2 , но была обнаружена неспособность клеток использовать доставляемый кислород.

Кейлин установил, что алкоголь не препятствует окислению цитохрома в клетках, но окисленная форма цитохрома стабилизируется вследствие паралича дегидрогеназ. Смерть при остром алкогольном отравлении наступает не сразу.

Следовательно, при этом нет полного выключения дыхательной системы клеток.

В дальнейшем было установлено, что наркотические вещества (алкоголь, эфиры, уретаны, сульфоны, амиды, гидрокарбоновые соединения) действуют довольно однородно, поражая систему дегидраз. Наркотические вещества, подобно циану, являются биохимически инертными и разрушающим действием на клетку не обладают. Имеется много фактов (клинических и экспериментальных), говорящих о том, что в чувствительной к наркотикам мозговой ткани под влиянием их снижается потребление кислорода (Дамешек), утилизация глюкозы (Дамешек, Мак Клюр), что находит отражение в изменениях электроэнцефалограммы (Джибс).

Учитывая, что при действии наркотических веществ система дегидраз повреждена, но артерио-венозное различие в содержании кислорода не столь резко снижено, как при отравлении цианом, можно полагать, что имеется не паралич, а торможение процессов окисления. В этом еще более убеждает то, что повышение напряжения кислорода в клетках при оксигенотерапии способствует устранению тормозного влияния наркотических веществ на систему дегидраз.

Угнетение
тической кон
от 6 до 32°
Угнетающ
не обнаруж
лечень, диаф
Эксперимента
окисления гл
и глутаминов
ная кислота
тельный» суб
ния в мозгу
в других орга
Куэстл, из
тических веще
вого дыхания
место наиболь
мы к наркот
Куэстла иллю
ности отдель
ной системы

Су

дегид

ко

Ко

флав

ци

Ци

цитохр

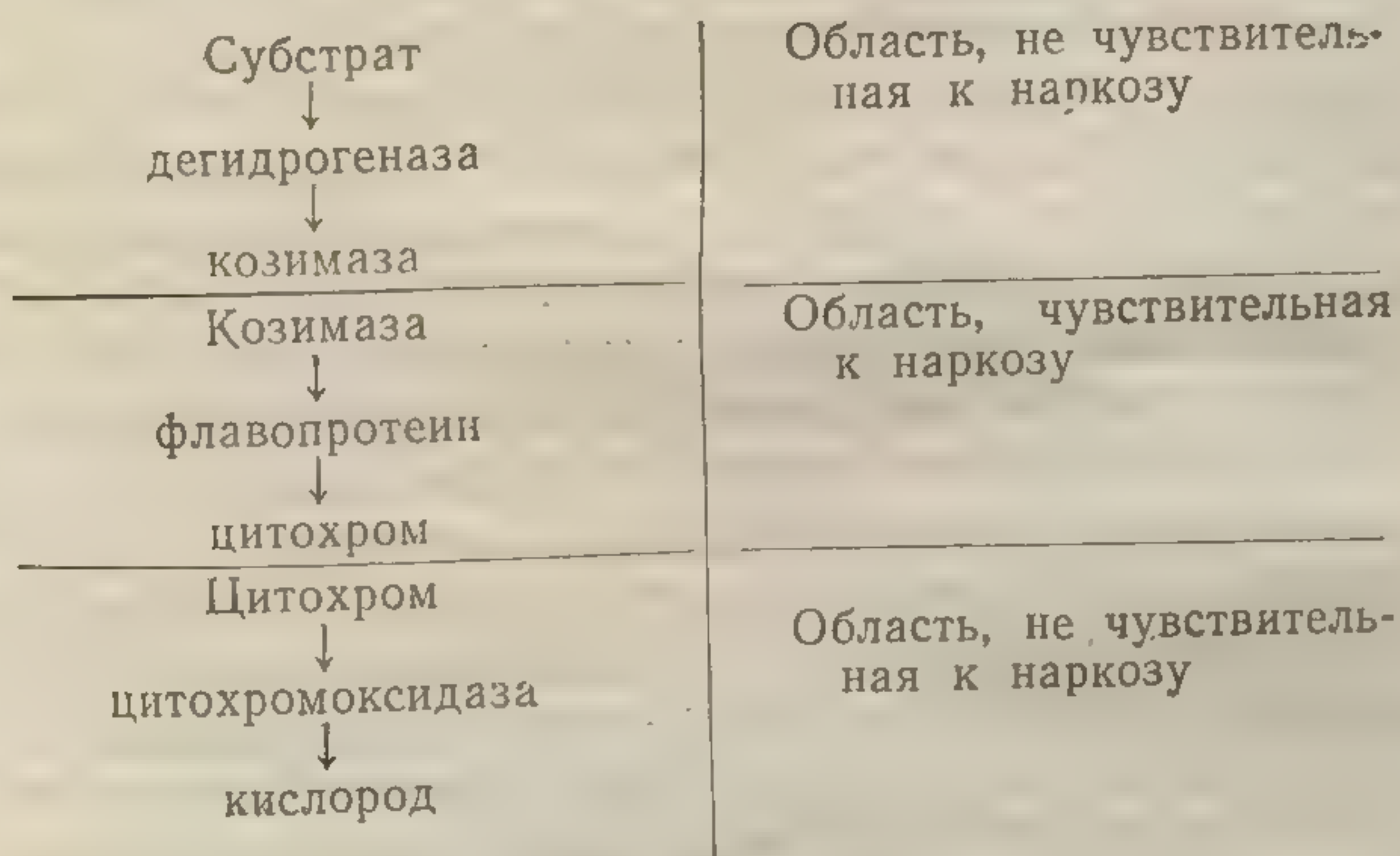
ки

Таким обр
наркотическ
ласть тканев
оксицитохром
окисления гл

Угнетение дыхания ткани мозга под влиянием наркотической концентрации различных веществ колеблется от 6 до 32% (табл. 13).

Угнетающее действие наркотиков на тканевое дыхание обнаружено в отношении многих органов (почки, печень, диафрагма) в такой же степени, как и в мозгу. Экспериментально было также установлено угнетение окисления глюкозы, молочной кислоты, пировиноградной и глутаминовой кислоты. Но так как глюкоза и молочная кислота для мозга представляют основной «питательный» субстрат, то разумеется, что угнетение окисления в мозгу будет выражено значительно сильнее, чем в других органах.

Куэстл, изучая действие малых концентраций наркотических веществ на изолированные компоненты тканевого дыхания, пришел к выводу, что можно уточнить место наибольшей чувствительности дыхательной системы к наркотическим веществам. Следующая схема Куэстла иллюстрирует различную степень чувствительности отдельных звеньев окислительно-восстановительной системы к наркозу.



Таким образом, можно считать установленным, что наркотические вещества поражают определенную область тканевого дыхания и тем самым стабилизируют оксидоцитохром, в результате чего наступает замедление окисления главным образом в мозгу.

Таблица 13

Угнетение тканевого дыхания ткани мозга при действии различных наркотических веществ

Наркотические вещества	Доза наркотического вещества г/кг	Концентрация, вызывающая наркоз	% угнетения дыхания изолированной ткани мозга под влиянием наркотического вещества
Этил-уретан (крыса)	2	0,022	6
Хлоралгидрат (крыса)	0,22	0,0013	10
Люминал (крыса)	0,2	0,00079	15
Хлорэтон (крыса)	0,18	0,0010	20
Эвипан (морская свинка)	0,16	0,00062	17
Авертин (крыса)	0,3	0,00106	31
Хлорэтон (морская свинка)	0,18	0,0010	32

В последние годы рядом исследователей (Н. Н. Федоров, В. С. Галкин) были поставлены опыты на животных с одновременным действием синильной кислоты и наркотиков. Во время наркоза животным вводились смертельные дозы синильной кислоты, причем было отмечено выживание. При кратковременном наркозе некоторые животные погибали.

Можно полагать, что при нарушении главных звеньев окислительно-восстановительной системы клеток смерть наступает быстрее. Однако был получен совершенно противоположный эффект.

Между тем это, по-видимому, не так трудно объяснить, если учесть, что наркотики препятствуют сжиганию углеводов. При наркозе условия для обезвреживания синильной кислоты будут, очевидно, наиболее благоприятными. Степаненко показал, что связывание активных сахаров в присутствии спиртов происходит очень быстро при образовании циан-гидринов. Фосфатные соединения активных сахаров еще более способствуют осуществлению этой системы. Ясно, что при кратковременном наркозе при незначительной задержке окисления сахара обезвреживание циана выражено весьма недостаточно. Как было указано, связь циан — дыхательный фермент чрезвычайно лабильна. При этом в условиях конкуренции циан — дыхательный фермент, циан — углеводы при наркозе происходит образование циан-гидринов, т. е. спонтанное обезвреживание.

Нами рассмотрены поражения отдельных звеньев окислительно-восстановительной системы, которые обнаруживаются при отравлении цианом и при действии наркоза. В клинической патологии не удавалось до сих пор строго отдифференцировать такого изолированного поражения определенных участков окислительно-восстановительной системы. В значительной степени это определяется отсутствием прямых методов исследования парциального давления кислорода в тканях, а также непосредственного учета самого хода окислительно-восстановительных процессов в тканях.

Имеющиеся в настоящее время методы, такие как исследование дыхательного коэффициента, изучение диффузии газов из подкожного газового пузыря (Кемпбелл и Пултон), являются косвенными. Есть ряд методов, позволяющих судить о ходе окислительных процессов в тканях, изолированных из организма. К ним относится метод Тунберга (изучение интенсивности окислительно-восстановительных процессов по обесцвечиванию метиленовой сини), эвдиометрический метод Бателли и Штерна и широко известный метод изучения тканевого обмена в аппарате Варбурга.

К сожалению, данные, полученные приведенными выше методами, никогда не сопоставлялись с полученной одновременно кривой диссоциации оксигемоглобина, которая дает представление о величине парциального давления кислорода, доставляемого тканям. Для детального изучения механизма гистотоксии ценной являлась бы возможность количественного учета состояния окислительно-восстановительной системы. Исследования такого рода в патологии чрезвычайно редки. Большей частью количественные измерения касаются взаимоотношений между потреблением кислорода и гликолизом.

Как известно, для клеток человеческого организма имеются два существенно важных источника энергии — дыхание и гликолиз, т. е. образование из сахара молочной кислоты, которые в нормальном обмене веществ постоянно конкурируют. Кемпнер высказал положение, что так как дыхание обусловлено высоким парциальным давлением кислорода, то при усилении дыхания подавляется гликолиз и, наоборот, угнетение дыхания сопровождается повышением гликолиза.

Молочная кислота представляет собой конечный продукт гликолиза. Пировиноградная кислота в процессе гликолиза может также восстановиться в молочную кислоту. В анаэробных условиях в процессе гликолиза пировиноградная кислота с помощью восстановленной кодегидразы превращается в молочную кислоту. В аэробных условиях восстановленная кодегидраза, постепенно передавая водород, окисляется молекулярным кислородом.

Таким образом, пировиноградная кислота в известном смысле конкурирует с аэробной системой переносчиков водорода. Когда пировиноградная кислота не восстанавливается, аэробный гликолиз отсутствует, что свойственно нормальным окислительным процессам в клетке. Когда же дыхательная система инактивирована, то водород идет на восстановление пировиноградной кислоты (В. А. Белицер). В норме накопления молочной кислоты не происходит как благодаря использованию ее для ресинтеза гликогена, так и благодаря постоянной конкуренции дыхательной системы с пировиноградной кислотой за водород.

О степени гликолиза можно судить не только по количеству молочной кислоты в крови, оттекающей от данного органа, но и с помощью исследования изолированной ткани в аппарате Варбурга. Дыхательный коэффициент (QO_2) определяется количеством миллилитров кислорода, поглощенного 1 мг ткани в час. Коэффициент гликолиза (QCO_2^M) измеряется количеством образованной молочной кислоты 1 мг ткани в час, ибо молочная кислота изолированной ткани в аппарате Варбурга вступает в реакцию с бикарбонатом натрия, вытесняя при этом эквивалентное количество CO_2 .

Если исследование ведется в анаэробных условиях (кислород заменен азотом), то коэффициент гликолиза ($QCO_2^{N_2}$) показывает количество образовавшейся молочной кислоты. В нормальных условиях образование молочной кислоты крайне незначительно. Поэтому коэффициент аэробного гликолиза ($QCO_2^{O_2}$) ничтожно мал. По этим коэффициентам можно судить об интенсивности дыхания и гликолиза. Для более точной характеристики интенсивности этих процессов принято пользоваться коэффициентом Варбурга $\frac{QCO_2^{O_2}}{QO_2}$, т. е. отношением

ем коэффициента аэробного гликолиза к коэффициенту дыхания. Этот коэффициент для нормальных тканей невелик. Пользуются также другим коэффициентом, который представляет собой следующее соотношение, выраженное в процентах:

разница между анаэробным и аэробным гликолизом или

анаэробный гликолиз

$$\left(\frac{Q\text{CO}_2^{\text{N}_2} - Q\text{CO}_2^{\text{O}_2}}{Q\text{CO}_2^{\text{N}_2}} \right),$$

По этому коэффициенту судят об угнетении гликолиза кислородом. Он представляет наибольший интерес при оценке состояния аэробного гликолиза, особенно в условиях патологии. Так, в усиленно размножающихся клетках Варбург, Позенер, Негеляйн нашли, что угнетение аэробного гликолиза составляло 95%. Для тканей, где в норме происходит быстрая деградация клеток, Розенталь и Ласницкий показали, что угнетение гликолиза кислородом составляет 70%. В опухолевых тканях Варбург наблюдал угнетение гликолиза кислородом, составляющее 23%.

Таким образом, степень гликолиза и соотношение гликолиз — дыхание в тканях в известной мере может отражать нарушение дыхательной системы тканей, характеризуя тем самым гистотоксию в патологических условиях. В нормальных условиях накопление молочной кислоты не имеет места благодаря так называемому эффекту Пастера, т. е. наличие «шлюза, перекрывающего в аэробных условиях бродильный путь распада» (В. А. Энгельгардт). Детали этого механизма изложены в работах В. А. Энгельгардта, В. А. Белицера.

Из всех известных теорий, объясняющих эффект Пастера, наиболее приемлемой в настоящее время является гипотеза Липмана, показавшего, что повышение парциального давления кислорода тормозит гликолиз. Иначе говоря, высокое парциальное давление кислорода усиленно инактивирует гликолитическую систему дыхательных ферментов. В нормальных условиях точно так же не имеет места усиленное превращение пировиноградной кислоты в молочную, ибо восстановленная ко-дегидраза в основном переносит водород фосфоглицериальдегида дальше по транспортной системе.

Таким образом, второй «перекрывающий шлюз» в нормальных условиях также большей частью закрыт. При мышечной работе, как известно, имеет место накопление молочной кислоты и создание «кислородного долга». Независимо от того, какие представления о регуляции обменных процессов в мышце при работе будут положены в основу (Хилл-Меергофа, принцип Энгельгардта и др.), отмечено, что внезапный переход к работе при наличии достаточного притока кислорода всегда связан с тем, что в начальный момент поглощение кислорода продолжается с той же скоростью, что и в покое. В это же время открывается шлюз, и начинается образование молочной кислоты.

Кейлин, Урбан, Пенгнет показали, что в этот период дегидразные системы, связанные с функцией фосфорилирования, активируются. Поэтому цитохром при напряженной работе восстанавливается только частично. Очевидно, направляющийся к цитохрому восстановительный поток настолько велик, что система Варбурга-Кейлина не в состоянии транспортировать водород по мере его поступления (В. А. Белицер). К тому же известно, что при усиленной работе кривая диссоциации оксигемоглобина снижена, снабжение кислородом работающих мышц увеличено.

Таким образом, аэробный гликолиз, имеющий место при напряженной мышечной работе, является результатом открывания «шлюза» вследствие активации дегидразных систем без нарушения функции цитохрома. Разумеется, повышение аэробного гликолиза при напряженной мышечной работе ни в какой мере не может быть связано с явлением гистотоксии.

Совершенно иные соотношения создаются при воспалении. И. М. Нейман указывает, что изменения тканевого обмена воспаленной ткани определяются соотношением в ней дегенеративно-атрофических и регенеративных процессов, так как процент угнетения гликолиза кислородом в дегенерирующих и регенерирующих участках тканей различен. Однако процессы потребления кислорода при воспалении довольно сложны. Табл. 14 показывает, что содержание сахара в очаге воспаления снижается и соответственно возрастает количество молочной кислоты. Точно так же наибольшее нарастание гликолиза соответствует снижению парци-

ального давления кислорода до 6 мм ртутного столба в воспалительном экссудате. Снижение парциального давления кислорода, уменьшение скорости кровотока в очаге воспаления обуславливают «открывание шлюзов» и нарастание аэробного гликолиза.

Таблица 14

Соотношение между потреблением кислорода и гликолизом в очаге воспаления (по Кемпнеру и Пешелю)

Показатели	Сыворотка	Воспалительная жидкость
Парциальное давление O_2	117 мм Hg	6 мм
Содержание сахара	100 мг %	6 мг %
Содержание молочной кислоты	10 мг %	125 мг %
Содержание $NaHCO_3$	$25 \cdot 10^{-3}$	$8,9 \cdot 10^{-3}$
pH	М. раствора 7,48	6,29

Очевидно, в очаге воспаления мы встречаемся с явлениями застойной гипоксии. Никаких прямых указаний на поражение цитохромного аппарата при воспалении нет. Из анализа имеющегося в литературе материала по изучению тканевого дыхания при воспалении можно, однако, сделать вывод, что первая фаза повышения обмена веществ сменяется второй фазой с резким понижением дыхания. Это заставляет предполагать, что в очаге воспаления может иметь место повреждение окислительного звена дыхательной клеточной системы. Повышение же аэробного гликолиза при этом связано с понижением парциального давления кислорода. Друкрей полагает, что всякое повреждение тканей связано с повышением гликолиза. Дыхание таких тканей, как и гликолиз, повышается, а через некоторое время отмечается преобладание аэробного гликолиза над дыханием. При более глубоком повреждении тканей падает как дыхание, так и гликолиз. Во всяком случае, гистотоксию при воспалении и повреждении тканей допустимо предполагать только во второй фазе.

Однако нельзя забывать, что воспаление представляет собой своеобразное видоизменение метаболизма в тканях, в результате которого не только наступают изменения в коллоидной структуре клеток самой воспаленной ткани, но наблюдаются также извращения

локальной проницаемости кровеносных и лимфатических капилляров, способствующие появлению отека и эмиграции лейкоцитов.

Что касается воспалительного отека, то, как показали наши исследования, в большинстве случаев имеется своеобразная комбинация накопления мочевины и хлоридов в воспалительном очаге. Как нам кажется, явления отека в основном обеспечиваются своеобразной комбинацией этих ингредиентов. Технически состояние набухаемости тканей можно воспроизвести в лабораторных условиях при обработке их соответствующей смесью хлоридов и мочевины.

Эмиграция лейкоцитов обусловлена накоплением веществ, типа псевдоглобулинов, обуславливающих хемотаксис.

Известно также, что воспаленные ткани освобождают в больших количествах гистамин, как это имеет место при больших мышечных травмах, при обширных ожогах, при ипритном поражении и пр. В других случаях на разрушенных тканях поселяются бактерии, декарбоксилирующие гистидин. Кроме того, ряд токсических веществ вызывает освобождение гистамина. Так, известно, что при воспалении, вызванном воздействием пчелиного яда, происходит высвобождение гистамина из пораженных тканей. Фельдберг при этом предполагает следующий механизм действия. Яды гидролизуют фосфатиды с образованием лизоцитина, разрушающего структуру клеток с освобождением гистамина. Высвобождение гистамина из клеток довольно часто создает картину типичного воспаления. Все же наиболее верным будет заключение о том, что освобождение гистамина не вызывает истинной гистотоксии.

Развитие гистотоксической гипоксии имеет место не только при восстановлении, но и при развитии в клетках дистрофических процессов в результате действия различных токсических веществ.

Так, по данным Н. Н. Лаптевой, экспериментальная хлороформная интоксикация вызывает у кроликов значительное изменение азотистого состава и тканевого дыхания печени. В ранние сроки (3 часа от начала отравления) автор наблюдал увеличение общего и остаточного азота в ткани печени, вероятно, за счет накопления в печени белков плазмы крови и продуктов белкового

распада. В более поздние сроки (12 часов от начала отравления) способность печени задерживать белки плазмы крови уменьшалась. Наряду с этим ухудшалась и дезаминирующая функция печени.

Что касается динамики развития гипоксического состояния в печени, то изучение тканевого дыхания методом Варбурга показало, что в ранние сроки отравления имела место циркуляторная гипоксия печени с накоплением в ней недоокисленных продуктов. Через 24 часа от начала отравления выявлялась отчетливая гистотоксическая гипоксия с падением интенсивности тканевого дыхания. При морфологическом исследовании в этом периоде наблюдались некротические изменения в ткани печени.

При злокачественных новообразованиях имеется много данных о наличии гистотоксии. Прежде всего обращает на себя внимание отсутствие зависимости обмена веществ в опухолевой ткани от парциального давления кислорода (табл. 15).

Таблица 15

	95% O ₂			10% O ₂		
	QO ₂	QCO ₂	QMO ₂	QO ₂	QCO ₂	QMO ₂
Нормальная печень	9,8	9,9	—	6,5	7,8	1,3
	14,1	13,9	—	7,2	7,8	0,6
	8,8	8,2	—	6,0	7,8	1,3
	9,1	9,0	—	1,0	9,3	8,3
Саркома Иенсена	8,0	—	25,6	7,7	—	24,9
	8,3	—	27,6	6,3	—	26,3
	14,6	—	32,5	9,2	—	31,0

Эти данные, приведенные Друкреем, представляют интерес в том отношении, что потребление кислорода (QO₂) при 10 и 95% содержания кислорода в опухолевой ткани почти одинаково.

О повышении аэробного гликолиза в злокачественных новообразованиях известно давно. Детальное обсуждение вопросов тканевого обмена злокачественных опухолей, роли аэробного гликолиза при этом с критикой данных Друкрей приведено в работе И. М. Неймана (1945). Кроме того, в злокачественных опухолях была

обнаружена недостаточность цитохрома (Эйлер, Поттер). Штерн изучал это явление по интенсивности А и В полос поглощения экстрактов из опухолевой ткани. Роскилей, изучая опухолевую ткань, развивавшуюся в условиях эксперимента (канцерогенные вещества, вирусные опухоли) и полученную на биопсии, отмечает как в той, так и в другой снижение реактивности цитохромоксидазы и сукциндегидразы. Начало малигнизации во всех случаях совпадало с резким повышением аэробного гликолиза, причем снижение активности цитохромной системы предшествовало появлению признаков злокачественности.

Таким образом, независимость обмена веществ опухолевой ткани от парциального давления кислорода, раннее повреждение цитохромной системы, снижение активности сукциндегидразы, повреждение механизма катализа фумаровая кислота → янтарная кислота → цитохром — все это показывает, что при злокачественных новообразованиях имеется истинная гистотоксия. Что касается высокого аэробного гликолиза, отмечаемого при этом, то, вероятнее всего, он обусловлен накоплением молочной кислоты в результате своеобразного блокирования главного транспортного пути кислорода в клетке. Поэтому в конкуренции за водород с восстановленной кодегидразой пировиноградная кислота восстанавливается в молочную, что и обуславливает относительное повышение аэробного гликолиза. Аэробный гликолиз является, таким образом, заключительным аккордом в картине гистотоксии при злокачественных опухолях.

ЧАСТЬ ТРЕТЬЯ

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ КИСЛОРОДНОЙ ТЕРАПИИ

Глава I

ИНГАЛЯЦИОННЫЙ МЕТОД КИСЛОРОДНОЙ ТЕРАПИИ

Кислородная недостаточность организма представляет собой распространенное явление в патологии. В связи с этим к кислородной терапии существуют широкие показания. Эффективность лечения кислородом способствовала появлению ряда методов введения кислорода и созданию для этой цели самой разнообразной аппаратуры. Однако на практике лечение кислородом до сих пор еще не имеет строго определенного места в системе терапевтических мероприятий. В значительной степени это объясняется недостаточностью хорошо поставленных систематических клинических и экспериментальных исследований в этой области. К тому же в отечественной литературе не ведется широкая пропаганда кислородной терапии, являющейся патогенетическим методом лечения гипоксических состояний.

ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЕ, НЕРВНОРЕФЛЕКТОРНОЕ И МЕСТНОЕ ДЕЙСТВИЕ КИСЛОРОДА ПРИ ИНГАЛЯЦИОННОМ ВВЕДЕНИИ ЕГО

Основной задачей при назначении кислородной терапии является изменение парциального давления кислорода в тканях. В нормальных условиях гемоглобин артериальной крови насыщен на 96% и переносит приблизительно 19,2 мл O_2 в 100 мл крови. Повышением парциального давления кислорода в альвеолярном воздухе можно довести содержание

кислорода в крови до величины емкости гемоглобина (20 мл в 100 мл крови). Некоторое количество кислорода (0,3 мл в 100 мл крови) находится в плазме в растворенном состоянии. При вдыхании чистого кислорода удается повысить его до 2,2 мл. При этих условиях фактическое увеличение содержания O_2 в артериальной крови невелико и составляет около 15% от исходного уровня. Однако в условиях гипоксии этот добавочный источник кислорода, повышая парциальное давление кислорода в тканях (Бусби, Майо, Лоулес, 1939), чрезвычайно благотворно отражается на состоянии клеточного дыхания. Кемпбелл и Пултон показали, что при кислородной терапии парциальное давление O_2 в тканях возрастает в значительно большей степени, чем это имеет место в крови (табл. 16).

Таблица 16

Парциальное давление O_2 и CO_2 в тканях при вдыхании воздуха с различным содержанием O_2 и после резких физических напряжений

Содержание O_2 во вдыхаемом воздухе в %	Давление O_2 в тканях		Давление CO_2 в тканях	
	в мм ртутного столба	в % по отношению к норме	в мм ртутного столба	в % по отношению к норме
21 (норма)	40	100	47	100
10,5	24	60	28	60
7	16	40	23	50
40	50	125	52	110
50	50	125	49	105
После резких напряжений	50	125	36	77

Как показывает табл. 16, при вдыхании воздуха, бедного кислородом, наступает резкое снижение парциального давления кислорода в тканях при соответствующем снижении давления углекислоты. Если же содержание кислорода во вдыхаемом воздухе увеличивается до 40%, то давление кислорода в тканях возрастает приблизительно на 25% сверх нормы. При резких физических напряжениях и конвульсиях также повышается давление кислорода в тканях. Кемпбелл и Пултон приводят данные, показывающие влияние увеличения давления кислорода во вдыхаемом воздухе на парциальное давление O_2 (табл. 17).

Таблица 17

Подопытные животные	При увеличении давления O_2 во вдыхаемом воздухе (в мм ртутного столба)	Давление O_2 в брюшной полости возрастет (в мм ртутного столба)
Кошка	От 146 до 269	От 24 до 40
Обезьяна	» 145 » 300	» 47 » 63
»	» 145 » 348	» 38 » 57
Кролик	» 141 » 416	» 42 » 70
»	» 145 » 630	» 31 » 68

Табл. 17 показывает, что при увеличении давления кислорода во вдыхаемом воздухе до 300 мм ртутного столба, т. е. когда практически во вдыхаемом воздухе содержится 40% O_2 , давление кислорода в брюшной полости обезьяны повышается от 47 до 63 мм. При увеличении давления кислорода во вдыхаемом кроликом воздухе от нормального до 416 мм давление кислорода в брюшной полости повышается от 42 до 70 мм. По данным Кемпбелла и Пултона, при кислородной терапии у человека увеличение давления кислорода во вдыхаемом воздухе до 450 мм (60% O_2) вызывает резкое повышение давления кислорода в тканях.

Таким образом, благоприятный эффект при ингаляционной кислородной терапии получается прежде всего потому, что ткани лучше утилизируют кислород при повышенном его парциальном давлении.

Следует отметить, что до последнего времени в механизме влияния на организм ингаляционной кислородной терапии учитывалось лишь заместительное действие кислорода, т. е. восполнение недостатка его в тканях и органах. При этом почти не принималась во внимание возможность мощного (стимулирующего) действия кислорода на интерорецепторный нервный аппарат легких. Создание повышенных концентраций кислорода в альвеолярном воздухе является, однако, далеко не безразличным для легочной ткани и особенно для наиболее чувствительной части легочной структуры — ее нервных приборов. Оно, несомненно, вызывает мощный поток импульсов в центральную нервную систему, периферические центры вегетативной нервной системы и т. д. Учитывая наблюдения по этому вопросу клиницистов и физиологов, можно утверждать, что в условиях применения терапевтических доз кислород при ингаляционной кислородной терапии оказывает не только заместитель-

ное действие, но и нервно-рефлекторное влияние на функции центральной нервной системы. Это влияние может быть охарактеризовано как стимулирующее, нормализующее.

При назначении кислородной терапии необходимо также учитывать возможность чисто местного влияния кислорода на легочную ткань. Повышение парциального давления кислорода в альвеолярном воздухе при вдыхании чистого кислорода (обогащенных кислородом газовых смесей) не может не вести к усилению диффузии его в тканевую жидкость, омывающую клетки легочной паренхимы, усиливая здесь окислительно-восстановительные процессы. Усиление снабжения легочной ткани кислородом при этом возможно и благодаря наличию многочисленных анастомозов между системами кровеносных сосудов легочной и бронхиальной артерий. Подобное местное действие кислорода приобретает особое значение в случаях различных поражений легких, например при пневмосклерозе, эмфиземе и др.

В литературе можно еще встретить рассуждения о том, что удовлетворение потребности в кислороде при различных заболеваниях может быть осуществлено в организме больных и без кислородной терапии (учитывая значительное содержание кислорода в воздухе и др.). Это, однако, возможно лишь путем крайнего напряжения сердечно-сосудистой системы, ведущего в конце концов лишь к прогрессированию ее недостаточности. Кроме этого, несвоевременное назначение кислородной терапии при длительной гипоксии создает условия для повреждения структуры тканей различными недоокисленными продуктами обмена веществ (нередко ядовитыми при их накоплении в тканях).

Не следует также упускать из виду и того обстоятельства, что хотя при хроническом кислородном голодании организм и приспосабливается к существованию в условиях ограниченного снабжения кислородом, однако подобное приспособление является весьма ограниченным. Оно действительно лишь для состояний, сопровождающихся умеренной физической нагрузкой на организм. Осуществление же более или менее интенсивной физической работы обычно вызывает у подобных больных прогрессирование сердечной или сердечно-легочной недостаточности.

Кислородная терапия не только показана при различных формах кислородной недостаточности в организме, но и крайне необходима для ликвидации этой недостаточности. Этот вывод подтверждается многочисленными данными о благоприятных изменениях в организме больных людей или экспериментальных животных при гипоксии под влиянием кислородной терапии. Такие данные показывают, что главным звеном в механизме лечебного действия кислородной терапии служит нормализация функций центральной и вегетативной нервной системы. Следствием этого является прежде всего быстрое ослабление или исчезновение явлений перенапряжения компенсаторных механизмов в организме, вызванных гипоксией (одышка, тахикардия и др.).

Далее имеет место исчезновение симптомов, характерных для гипоксии центральной нервной системы (нарушение сна, аппетита, плохое самочувствие, головные боли, гипергликемия, сдвиг обменных процессов и др.). Несомненно и нормализующее действие терапии на пластические процессы, текущие в тканях животного организма, особенно при систематическом и длительном ее применении.

Назначение ингаляционной кислородной терапии показано при всех типах кислородной недостаточности, за исключением гистотоксического, когда нарушение тканевых окислительно-восстановительных ферментов препятствует утилизации доставляемого с кровью кислорода.

ТОКСИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ НА ОРГАНИЗМ ПОВЫШЕННЫХ КОНЦЕНТРАЦИЙ КИСЛОРОДА

Изложенное выше не означает, однако, что применение кислорода может производиться без всякого ограничения и в любых дозах.

На первый взгляд, кислород как элемент, необходимый для жизнедеятельности, может применяться в любых количествах и даже чем больше будет его дано, тем лучше будет для больных. Это, однако, далеко не так.

Известно, что кислород, применяемый в больших дозах и в течение длительного времени, оказывает ток-

сическое действие на организм. Выпуск в последнее время лечебной аппаратуры, позволяющей создавать в замкнутом пространстве высокие концентрации кислорода, требует более подробного изложения вопроса о токсическом действии кислорода под повышенным давлением на организм животных и человека.

Многочисленными исследованиями установлено, что вдыхание животными кислорода в каком-либо замкнутом пространстве — кислородной камере, барокамере — под давлением выше 1 атм. является токсичным и ведет через различные промежутки времени (в зависимости от дозы, и величины давления) к развитию эпилептиформных судорог и смерти при явлениях тяжелого поражения центральной нервной системы.

Кислород при высоком его давлении (5 атм.) убивает не только наземных животных, но и живущих в воде и действует также на растения, которые переносят повышенное давление кислорода хуже, чем животные. Кислород при высоком давлении оказывает губительное действие и на одноклеточные организмы.

По данным Смита, мышцы погибают при длительном их содержании в условиях повышенного парциального давления кислорода: при 0,8 атм. — на 4-е сутки, при 1,8 атм. — через 1 сутки, при 3 атм. — через 5 часов.

По данным Гольста, крысы погибают при вдыхании 95% кислорода после 50—70-часовой экспозиции. В исследованиях на людях (Бенке, Зонсон, Попен, Мотли) при 2-часовом вдыхании чистого кислорода под давлением 1 атм. из 10 подопытных только у одного наблюдалось учащение дыхания и пульса, подъем кровяного давления. После 4-часового вдыхания, однако, наблюдалось резко выраженное токсическое действие кислорода у половины исследованных.

Представляет интерес автоэксперимент Беккера, Фрейзинга и Кламона со вдыханием 90% кислорода при атмосферном его давлении в течение 65 часов. В первый день не отмечалось неприятных ощущений. У 2 исследуемых наблюдались колебания напряжения углекислоты в альвеолярном воздухе с тенденцией к его снижению. Через 24 часа были отмечены явления парестезии в пальцах рук и ног, длившиеся в течение 10 дней. У одного исследуемого выявилась пароксизмальная тахикардия. При постепенном ухудшении об-

щего состояния началась рвота. Клинически был установлен бронхит с очагом притупления в одном легком, повышение температуры, лейкоцитоз. Жизненная емкость легких была снижена. Через 8 дней наступило выздоровление.

По данным ряда исследователей, ингаляция O_2 в концентрации, превышающей 80%, в течение 24—48 часов дает явственную локальную реакцию легочной ткани, выражающуюся в гиперемии, отеке с переходом затем в фибринозную пневмонию. Смес, Бенке, Гейм, Томпсон, Дринкер изучали на крысах воздействие давления воздуха 4 атм. (общее давление — 3040 мм ртутного столба, парциальное давление O_2 — 635 мм). Ими были отмечены явные признаки токсического воздействия на легочную ткань (гиперемия, отек легких), развившиеся на 4-й день. Погибло 13% животных. У остальных животных, для которых экспозиция была удлинена до 7 часов, развилась толерантность к высокому давлению O_2 , сопровождаемая развитием явлений гиперплазии и гипертрофии легочной ткани, остающихся надолго по прекращении применения O_2 .

Имеются указания, что в пределах атмосферного давления при длительном вдыхании кислорода нарушаются окислительные процессы в тканях, расстраивается система транспорта CO_2 кровью.

Эдере предлагает следующие допустимые пределы длительности вдыхания кислорода. При 4 атм. допустимо безвредное вдыхание кислорода в течение 3 минут, при 3 атм. — 15 минут, при 2 атм. — 1 час 30 минут, при 1 атм. — 3 часа 30 минут.

В свете изложенного закономерен вывод о том, что длительность непрерывной лечебной ингаляции чистым кислородом в условиях, где концентрация его во вдыхаемом воздухе приближается к 99% (при атмосферном давлении), не должна превышать 3 часов подряд. Лечебное же ингаляционное применение чистого кислорода под давлением выше 1 атм. не только противопоказано, но опасно для жизни.

Какие же концентрации кислорода во вдыхаемом воздухе могут быть признаны терапевтическими? Многолетнюю дискуссию по этому поводу в литературе (С. М. Генкин, Н. Н. Савицкий, А. С. Дембо, Н. А. Курашников и др.), по-видимому, можно считать законченной.

Практика показала, что содержание 40—50% кислорода во вдыхаемом больными воздухе при кислородной терапии обеспечивает необходимый терапевтический эффект и не вызывает каких-либо побочных явлений в организме.

Подобные концентрации кислорода должны быть рекомендованы при проведении длительной систематической кислородной терапии. Применение же высоких концентраций кислорода (60—99%) при давлении не выше 1 атм. может быть показано только в случаях острой кислородной недостаточности в результате отравления угарным газом, метгемоглобинообразователями, наркотическими ядами, острой асфиксии при условии, что в легких таких больных нет острого воспалительного процесса.

ИНГАЛЯЦИОННАЯ КИСЛОРОДНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ГИПОКСИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ

Кислородная ингаляционная терапия получила широкое распространение при различных заболеваниях, сопровождающихся гипоксическим типом кислородной недостаточности.

Асфиксия

Особое место принадлежит кислородной терапии при оказании первой помощи при асфиксии. Независимо от причин, вызывающих асфикию, первая помощь сводится к устранению кислородной недостаточности организма. При состоянии острого удушья лучше всего пользоваться чистым кислородом, в чем мы имели возможность убедиться многократно.

Во всех случаях остро наступившей асфиксии необходимо проверить проходимость дыхательных путей. Приведем пример.

Больной Ш. доставлен в госпиталь в состоянии тяжелой асфиксии. Кожа и видимые слизистые синюшны, дыхание поверхностное. Вдох и выдох затруднены. Пульс нитевидный, бессознательное состояние. При даче кислорода под давлением больной раскрывает глаза, поднимает голову, пытается встать. При прекращении дачи кислорода снова впадает в бессознательное состояние. При непрерывной ингаляции в течение 6 минут больной встает и собирается уйти. Однако при прекращении доставки кислорода на 1 минуту больной снова впадает в бессознательное состояние. Был сделан

вывод о наличии препятствия к прохождению кислорода в дыхательных путях и произведена срочная трахеотомия. В момент разреза — глубокий вдох, больной раскрыл глаза, с удивлением осмотрел окружающую обстановку. Обнаружен перихондрит в области гортани со значительным отеком.

При закупорке дыхательных путей, не подлежащей операции, ингаляцию кислорода необходимо производить под повышенным давлением. В этих случаях лучше комбинировать дачу кислорода с гелием, который как очень легкий газ несравненно облегчит затрудненный доступ кислорода в легочную ткань. Этому содействует также высокая диффузия гелия. Такие свойства гелия привели к использованию его при кессонной болезни, при погружении на большие глубины. Период декомпрессии при применении комбинации кислорода с гелием значительно короче и безопаснее, чем при пользовании атмосферным воздухом.

Смесь кислорода с гелием весьма эффективна в терапии астматических состояний. Бэреч считает, что при некоторых астматических состояниях с максимально выраженным спазмом бронхов отсутствует чувствительность к адреналину. Как только снижается степень гипоксии при применении смеси гелия и кислорода, чувствительность к адреналину снова возвращается. Гелий, кроме того, является легким анестезирующим веществом.

Пневмония

Систематическое лечение больных пневмонией кислородом дает, несомненно, благотворный эффект, выражающийся в улучшении общего состояния больных, снятии бредовых явлений и двигательного возбуждения, исчезновении цианоза, одышки, урежении дыхания и пульса, нормализации сна и аппетита. Результатом даже кратковременной дачи кислорода является увеличение содержания кислорода в артериальной крови и повышение использования его тканями (Н. Н. Савицкий, Н. А. Куршаков и Н. К. Кухтин, Х. И. Вайнштейн, Н. С. Молчанов и др.).

Туберкулез легких

Кислород как лечебное средство при туберкулезе легких используется врачами очень давно. Но здесь, как и при других заболеваниях, до настоящего времени отсутствуют четкие обоснования и показания к применению его как одного из средств патогенетической терапии.

В то же время не существует серьезных сомнений в наличии в организме больных различными формами

туберкулеза легких кислородной недостаточности, отягощающей течение основного процесса.

В. Л. Эйнис указывает, что при некоторых формах туберкулеза легких, сопровождающихся развитием пневмосклероза с эмфиземой, возникновением пневмотораксов и др., наблюдается постепенное нарастание дефицита насыщения кислородом артериальной крови с падением процента насыщения ее кислородом нередко до 70—80% вместо 95% в норме. При исследовании газового состава крови у беременных женщин, больных туберкулезом легких, у большинства из них указанный автор нашел снижение насыщения артериальной крови кислородом от 90 до 80%.

Широкое применение в настоящее время антибиотиков и химиотерапевтических препаратов при лечении больных туберкулезом легких не снижает остроты проблемы борьбы с гипоксией при этом. Последняя может иметь место у больных и при лечении новейшими препаратами, нарушая в течение длительного времени функцию центральной нервной системы и нервного аппарата легких, затрудняя этим полное выздоровление и, по-видимому, способствуя развитию массивных фиброзных изменений в легких после прекращения специфического туберкулезного процесса.

В. Л. Эйнис, разбирая вопрос о показаниях к кислородной терапии при туберкулезе легких, делит всех больных с различными формами заболевания на четыре группы.

Первая группа — больные с достаточным резервом легочной паренхимы. В условиях покоя они не испытывают недостатка в кислороде, а при движениях у них развивается учащенное дыхание и одышка. Этой группе больных, по мнению автора, показана ингаляционная кислородная терапия. Вторая группа — больные с выраженным фиброзно-кавернозным туберкулезом и эмфиземой, явлениями субкомпенсации. Таким больным показано комбинированное лечение кислородом, вводимым в организм ингаляционным и подкожным путями. Одна ингаляционная терапия эффекта не дает. Третья группа — больные с двусторонним туберкулезом легких, деструктивными и цирротическими изменениями, бронхоэктазами, умеренной гипохромной анемией, длительным течением патологического процесса

и периодическими пневмоническими наслоениями. По данным автора, систематическое подкожное введение кислорода может ликвидировать у них дефицит насыщения кислородом артериальной крови. Четвертая группа — больные с комбинацией кардиогенно усиленной легочной недостаточности и сердечной недостаточности, с тяжелой токсемией. Кислородная терапия здесь неэффективна.

По данным В. В. Ефимова, ежедневное вдыхание больными туберкулезом легких 60 л кислорода из мешка Дугласа при помощи газообменной маски в течение 30—45—60 дней вело к повышению у них основного обмена и усилению окислительно-восстановительных процессов. При этом улучшалось самочувствие, уменьшалось количество мокроты, прекращалось или замедлялось падение веса и снижение мышечной силы.

Однако, несмотря на улучшение субъективного состояния, объективная картина анатомических изменений в легких не улучшилась, а туберкулезные бактерии продолжали выделяться. Это лишний раз подтверждает мысль о необходимости комбинировать кислородную терапию с новейшими химиотерапевтическими или антибиотическими средствами.

По данным Э. Л. Перельмана, из 25 беременных женщин, больных туберкулезом легких, кислородная терапия привела к увеличению содержания кислорода и процента насыщения кислородом артериальной крови.

Примерно такие же данные получены В. Х. Оксюзовым при лечении кислородом больных туберкулезом легких. Вдыхание производилось утром натошак в течение 2—4 минут (36—70 вдыханий) с помощью противогазной маски, соединенной с кислородной подушкой. У больных наблюдалось замедление пульса, уменьшение количества дыханий, повышение кровяного давления на 10—15 мм. Почти все больные прибавляли в весе, особенно те, у кого до этого, несмотря на обильное питание, вес не нарастал.

Отек легких

Гипоксический тип гипоксии, достигающий максимального выражения в период развития отека легких из-за токсического повреждения всех элементов легоч-

ной и бронхиальной структуры, нарушения легочной вентиляции и кровообращения в малом круге, комбинируется с не менее грозными общими циркуляторными расстройствами и сгущением крови.

Прогрессирующая кислородная недостаточность ведет к острейшему нарушению функций различных отделов центральной нервной системы. Этому же способствует и уменьшение содержания углекислоты в крови (гипокапния) вследствие гипервентиляции и более быстрой по сравнению с кислородом диффузии углекислоты через слой отечной жидкости в альвеолах. Развитие гипокапнии в свою очередь ведет к извращению функции дыхательного центра.

Нередко наряду с поражением центральной нервной системы при отравлении удушающими ОВ имеет место и повреждение структуры миокарда с возникновением отека и дистрофических изменений в нем.

Кислородная терапия показана во всех случаях поражения ОВ или промышленными раздражающими газами (Н. Н. Савицкий, Б. И. Марцинковский, А. А. Глебович и др.).

Наиболее эффективным при отравлениях веществами раздражающего или удушающего действия является ингаляционный метод кислородной терапии (лечение в кислородных камерах, кислородных палатках, введение кислорода в носоглотку с помощью носовых эластических катетеров, через дыхательные маски кислородных установок, использование кислородных подушек без всяких приспособлений).

Назначение интенсивной кислородной терапии ни в коей мере не исключает применения других терапевтических средств и воздействий, препятствующих развитию отека легких и улучшающих общее состояние, функцию сердечно-сосудистой системы и др. (антигистаминовые вещества, хлористый кальций, камфара, кофеин, покой, согревание больных и т. д.).

Терапевтическая концентрация кислорода во вдыхаемом воздухе при лечении им больных с токсическим отеком легких не должна превышать 40—50% (Н. Н. Савицкий, Б. И. Марцинковский). Применение карбогенотерапии показано только в стадии «серой» асфиксии, когда развитие гипокапнии ведет к извращению функции дыхательного центра. Во всех остальных стадиях

рекомендуется лишь вдыхание воздушно-кислородных смесей с концентрацией кислорода не более 50%. При назначении карбогенотерапии следует помнить о том, что вдыхание углекислоты может привести к нежелательному взрывному усилению функции дыхательного центра и резкому учащению дыхания. С другой стороны, при «синей» асфиксии, когда имеет место накопление углекислоты в крови, назначение карбогена противопоказано.

Что касается длительности дачи кислорода, то она зависит от состояния больных. В тяжелых случаях отравления наиболее эффективным может оказаться только многочасовое (с короткими перерывами) вдыхание больными кислорода в указанной выше концентрации.

ИНГАЛЯЦИОННАЯ КИСЛОРОДНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ АНЕМИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ

Ингаляционная кислородная терапия показана при всех формах анемической гипоксии.

Отравление окисью углерода

При отравлении окисью углерода кислородная терапия является единственным видом эффективной терапии, так как речь идет об ускорении превращения карбоксигемоглобина в оксигемоглобин. При переводе отравленного окисью углерода в атмосферу чистого воздуха происходит вытеснение СО из его соединения в Нb. Этот процесс без кислородной терапии является длительным. Рис. 59 показывает, что СО вытесняется из НbСО быстрее при даче чистого кислорода и еще лучше при даче карбогена.

По данным Гендерсона и Хаггарда, выделение СО из организма при даче чистого кислорода происходит в 1½ раза быстрее, чем на воздухе; при вдыхании карбогена скорость отщепления СО возрастает в 6 раз. По А. И. Черкесу, вдыхание карбогена ускоряет выделение СО примерно в 4 раза.

Основанием к применению карбогена (смесь из 94—95% кислорода и 3—5% углекислоты) является прежде всего нередкое при отравлениях окисью углерода нарушение функции дыхательного центра. Известно, что уг-

Углекислота оказывает стимулирующее действие на функцию дыхательного и сосудодвигательного центров, улучшает кровоснабжение головного мозга, усиливает окислительно-восстановительные процессы в тканях.

Гендерсоном далее было показано, что вдыхание смеси кислорода и углекислоты ведет к усилению диссо-

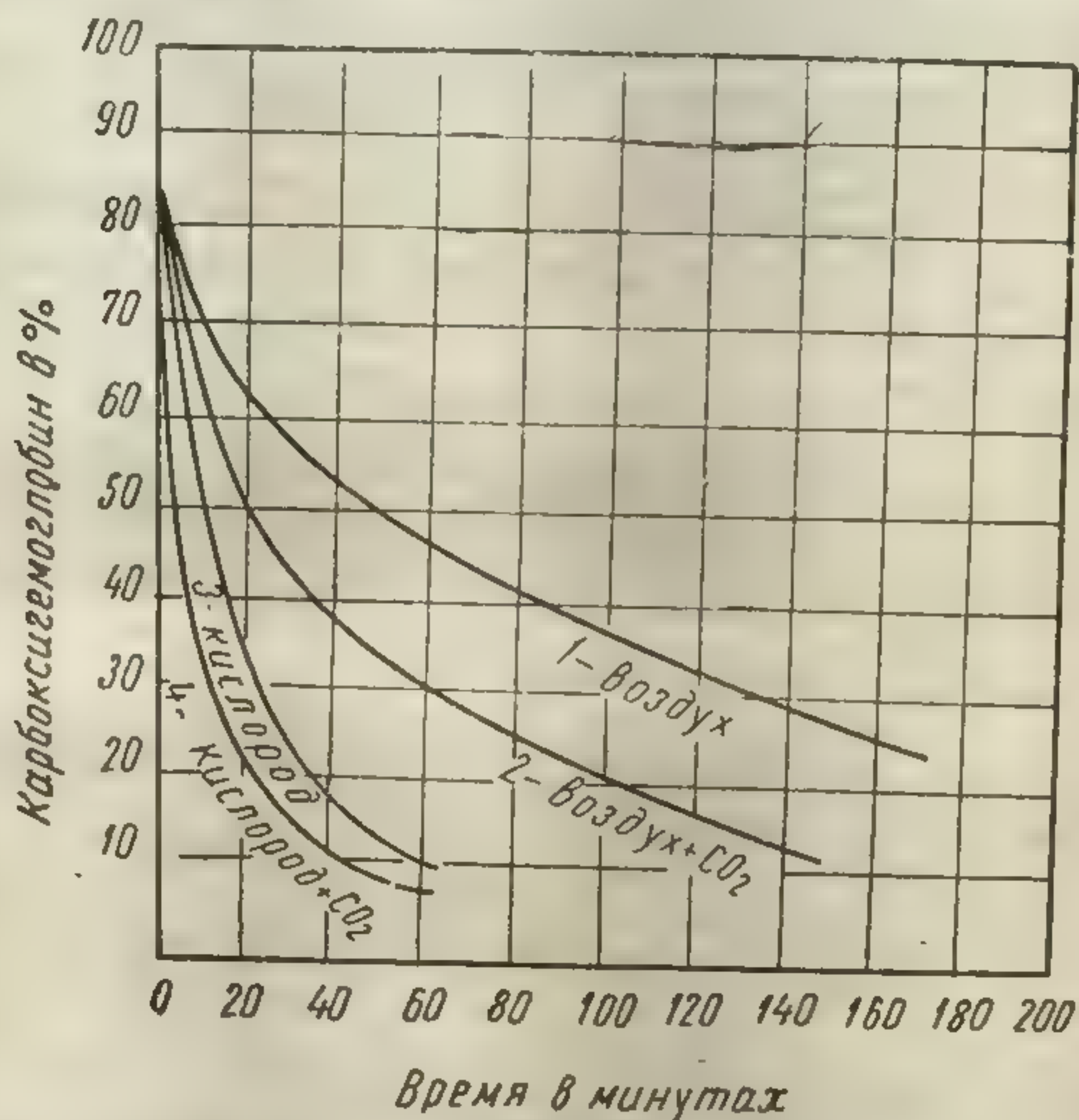


Рис. 59. Выделение окиси углерода у отравленных животных при вдыхании чистого воздуха (1), воздуха + 5% CO₂ (2), чистого кислорода (3), чистого кислорода + 5% CO₂ (4) по Никлу.

циации карбоксигемоглобина. Эти данные были подтверждены убедительными экспериментами А. И. Черкеса (1928). Тогда же последний пришел к выводу о том, что наиболее существенным эффектом карбогенотерапии является усиление легочной вентиляции. При этом углекислота действует на дыхательный центр не только через кровь, но и рефлекторно через окончания блуждающего нерва в легких. Возбуждающий эффект наступает очень быстро в первые минуты вдыхания и не идет параллельно нарастанию щелочного резерва. Следствием усиленной легочной вентиляции является увеличение поступления окиси углерода из крови в воздух.

Применение карбогена вызывает и усиление процесса перехода кислорода из крови в тканевую жидкость вследствие ускорения под влиянием углекислоты диссоциации оксигемоглобина на гемоглобин и кислород.

Наиболее распространенным является кратковременное использование карбогена (15—20 минут) с последующим многочасовым применением кислорода.

А. М. Рашевская рекомендует, например, длительное вдыхание карбогена и кислорода по 15 минут поочередно.

По данным К. Г. Абрамовича, лучший эффект дает применение смеси чистого кислорода с 3% углекислоты, а не с 5%, так как карбоген с 5% углекислоты нередко вызывает у больных очень резкое возбуждение.

Автор применял кратковременно дачу карбогена больным в течение 10—15—20 минут, а затем вдыхание кислорода в течение 3 часов в кислородной палатке. Повторно карбоген назначался лишь при ослаблении дыхания или падении сосудистого тонуса.

М. А. Ковнацким и В. А. Семеновской в 1950 г. опубликованы положительные результаты длительного лечения кислородом 16 больных с тяжелым бытовым отравлением окисью углерода. У больных наблюдалось диффузное поражение центральной нервной системы с потерей сознания (до 78 часов) и арефлексией. Кислородная терапия производилась в кислородной камере ЛИИПЗ в течение от 7—12 до 18 и 27 часов непрерывно при концентрации кислорода 35—40%.

Иногда врачу приходится иметь дело не с чистой формой отравления, а с очень острым симптомокомплексом, возникающим в организме в результате воздействия взрывных газов. Отравление, получившее название пороховой болезни, возникает довольно часто на кораблях, обычно при выстрелах, в замкнутых помещениях артиллерийских башен. Оно может иметь место при разрыве снарядов, горении взрывчатых веществ. В последнем случае, кроме воздействия взрывной волны, определенную роль в потерях личного состава корабля может играть отравление образующимися при этом газами. В военно-морской литературе описано много случаев отравления взрывными газами (на русском броненосце «Сысой Великий», английском крейсере «Лайон», немецком крейсере «Нюрнберг» и др.). Состав

газов, образующихся при взрывной реакции, большей частью неизвестен в силу секретности взрывных смесей. Характер разложения (сгорание, вспышка, детонация) зависит от скорости взрывной реакции и давления. При большой скорости может иметь место образование больших количеств CO_2 . При медленном сгорании образуются окись углерода, уголекислота, метан и окислы азота.

Множественность этиологических факторов и сложность их сочетаний (потенцирование) обуславливают разнообразие клинической картины пороховой болезни. В этом случае, если преобладающим в составе образовавшихся газов является CO , картина отравления будет соответствовать симптоматике при интоксикации окисью углерода. При преобладании CO_2 развивается картина ложного опьянения, которая еще наполеоновскими врачами была названа «ivresse de poudre». Отравленный находится в состоянии возбуждения, имеет вид пьяного с шатающейся походкой; кровяное давление повышено, дыхание резко учащено.

Автору пришлось наблюдать подобные состояния во время Великой Отечественной войны. Корабль, находясь в боевой операции, обстрелял занимаемый противником берег. Через 20 минут после начала обстрела из закрытых помещений артиллерийских башен на посты медицинской помощи поступило 34 человека с различной степенью поражения. Наряду с тяжелыми случаями (бессознательное состояние, максимальное сужение зрачков, сведенные в локтевых суставах верхние конечности, сжатые в кулак ладони, едва заметное дыхание, пульс слабого наполнения) отмечались случаи средней тяжести (состояние эйфории, «пьяная», шатающаяся походка). Состояние возбуждения у отравленных выражалось пением и криками, имелись жалобы на опоясывающие боли в животе, тошноту. Легко отравленные находились в состоянии легкого опьянения, жаловались на головную боль. Быстро была применена ингаляционная кислородная терапия: в течение 6 часов с перерывами в 20 минут ежечасно (в тяжелых случаях) либо в течение 1 часа непрерывно (в случаях средней тяжести). Никаких других вмешательств не было. Больные все время получали горячий чай. Все случаи отравления закончились выздоровлением. Бойцы с отравлением средней тяжести вернулись к исполнению своих

обязанностей уже через час. Наиболее тяжело больной был возвращен в строй через 6 часов после отравления.

Необходимо указать, что примененная терапия была максимально эффективной благодаря прекрасно организованной помощи пострадавшим, которые были быстро удалены из отравленной атмосферы и своевременно подвергнуты ингаляционной терапии кислородом. Применение карбогена в таких случаях противопоказано.

Ввиду постоянной примеси в такой отравляющей смеси нитрогазов всегда имеется угроза развития явлений токсического отека легких. Искусственное дыхание вследствие этого противопоказано, несмотря на усиленную его рекомендацию старыми военно-морскими врачами. Возбуждение дыхания в таких случаях должно осуществляться применением лобелина, цититона, средств, тонизирующих сосуды, кофеина, стрихнина, камфары. Кислородная терапия является обязательной.

Метгемоглобинемия

Кислородная терапия больных с метгемоглобинемией до сих пор разработана недостаточно. Ее целью является, с одной стороны, борьба с кислородной недостаточностью, с другой — дemetгемоглобинизация организма (превращение метгемоглобина в восстановленный гемоглобин).

Как и при отравлении окисью углерода, при метгемоглобинемии показана ранняя кислородная и кислородно-карбогенная терапия. Наряду с этим рекомендуется и интенсивное назначение дemetгемоглобинообразователей. К числу последних относится прежде всего метиленовая синь, обычно применяющаяся внутривенно в виде 1% раствора.

ИНГАЛЯЦИОННАЯ КИСЛОРОДНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ЦИРКУЛЯТОРНОЙ ГИПОКСИИ

Ингаляционная кислородная терапия показана при всех формах циркуляторной гипоксии.

Гипоксия миокарда

По данным М. Я. Ратнер, полученным в результате лечения кислородом более 1600 больных с гипоксией миокарда, кислородная терапия ведет к изменениям в

электрокардиограмме, указывающим на нормализацию кислородного снабжения сердечной мышцы. Эти изменения сводились к укорочению сердечной систолы и изменению конечной части желудочкового комплекса (нормализации интервала $S-T$, смещенного книзу до лечения, и увеличению волны T). Хотя применение кислорода и не вызывало абсолютных изменений длительности интервала $QRST$, но длительность электрической систолы по отношению к числу сердечных сокращений заметно укорачивалась.

Таким образом, кислородная терапия приводит и к удлинению периода диастолы, что, естественно, является благоприятным моментом в смысле более полного восстановления энергетических ресурсов сердечной мышцы.

Автор не без основания полагает, что при стенокардии или инфаркте миокарда кислородная терапия является средством патогенетической терапии, могущим не только нормализовать нарушенное функционирование сердечной мышцы, но и способствовать ускорению формирования рубца.

Болеутоляющий эффект кислородной терапии при острых гипоксических состояниях сердечной мышцы, грудной жабе и инфаркте миокарда отмечен также Н. Н. Савицким и Н. С. Молчановым и др.

Особый интерес в этом отношении представляют данные Л. А. Силантьевой о лечении кислородом 9 больных, перенесших инфаркт миокарда. У этих больных наблюдались сильные боли в области сердца, одышка, плохой сон, учащенный пульс, повышенная температура, увеличенная РОЭ — до 40—50 мм в час. С первых дней пребывания их в стационаре применялась кислородная терапия в виде вдыхания кислорода из подушки (15—20 кислородных подушек в сутки), а затем через несколько недель при отсутствии противопоказаний к передвижению производилось лечение кислородом в кислородной палатке. У 8 из 9 больных в результате лечения улучшился сон, уменьшились одышка и боли в области сердца, пульс выравнился, дыхание стало более редким. Изменения в электрокардиограмме указывали на улучшение функционального состояния сердечной мышцы. После нескольких сеансов больные начинали быстро поправляться, становились более активными.

Убедительные данные по эффективному влиянию кислородной терапии при коронарной недостаточности приводит и В. М. Белоножко. Систематическая кислородная ингаляционная терапия вела к снятию болевого синдрома в случаях стенокардии, развившейся на почве склеротических изменений в коронарных сосудах или на почве дистоний различной этиологии. У больных наблюдалась нормализация обменных процессов в организме с уменьшением содержания молочной кислоты в крови и повышением щелочного резерва, а также содержания в крови витаминов А и В.

Представляет известный интерес и то обстоятельство, что ингаляционная кислородная терапия является эффективной и при стенокардии, возникающей в климактерическом периоде в комбинации с препаратами, стимулирующими функции нервной и эндокринной систем.

По данным В. М. Белоножко, В. М. Примака, К. О. Кумпан, проводивших лечение кислородом больных с гипотоничным синдромом в результате различных заболеваний сердечно-сосудистой системы, желчных путей, желудочно-кишечного тракта (у подобных больных довольно часто возникают симптомы коронарной и легочной недостаточности), наблюдалось значительное улучшение состояния, нормализация газообмена, уменьшение явлений коронарной и легочной недостаточности, увеличение кислорода в артериальной крови. Систолическое и диастолическое артериальное давление выравнивалось, венозное давление, ранее повышенное, снижалось. Возрастало также количество циркулирующей крови.

Эндокардит

Применение В. М. Примака кислородной ингаляционной терапии в 40 случаях острого и хронического эндокардита с доброкачественным и злокачественным течением дало благоприятный результат главным образом при доброкачественных эндокардитах.

Лечение кислородом проводилось в кислородной палатке отечественного образца от 20—30 минут (вначале) до 1—2 часов ежедневно.

Все больные (за исключением двоих с септическим злокачественным эндокардитом) чувствовали себя в кислородной палатке хорошо, у них ослаблялась одыш-

ка и нередко наступал сон. Исследование газового состава крови до и после сеанса лечения кислородом показало, что последнее ведет к повышению содержания кислорода (при доброкачественных формах эндокардита) в артериальной и венозной крови и снижению чрезмерно увеличенного артерио-венозного различия в содержании кислорода, т. е. к нормализации кислородного бюджета в организме и ликвидации кислородной задолженности в тканях.

При злокачественном эндокардите у больных нередко имела место отрицательная реакция на ингаляцию кислородом с усилением одышки, цианоза, появлением загрудинных болей. В этих случаях автор очень медленно увеличивал длительность сеансов кислородной терапии, добиваясь хорошего эффекта ее.

Хроническая сердечно-сосудистая недостаточность

Едва ли нужно приводить особые доказательства для обоснования необходимости применения интенсивной кислородной терапии практически во всех случаях хронической сердечно-сосудистой недостаточности. Целями лечения подобных больных в стационарных и поликлинических условиях являются:

- 1) нормализация, хотя бы на короткое время, функции центральной нервной системы;
- 2) восстановление нормальной функции сердечной деятельности, накопление в сердечной мышце резервных энергетических веществ;
- 3) нормализация функции тканевых окислительно-восстановительных ферментных систем и, следовательно, нормализация обменных процессов в тканях и восстановление нарушенных энергетических и пластических процессов в них;
- 4) удлинение периодов компенсированного состояния;
- 5) повышение общего тонуса больных, улучшение сна, аппетита, самочувствия и др.

Каковы же результаты применения кислородной терапии при хронической сердечно-сосудистой недостаточности?

Наилучший эффект получен многими авторами при лечении больных с сердечно-сосудистой недостаточностью кислородом, вводимым ингаляционным путем

(Н. Н. Савицкий, Н. А. Куршаков, А. Н. Володин, Д. В. Филимонов, Я. В. Борин, Т. И. Мазуренко и др.).

Этот эффект заключается прежде всего в повышении процента насыщения артериальной и венозной крови кислородом и снижении содержания в крови углекислоты, улучшении самочувствия больных, успокоении их, нормализации сна, уменьшении одышки, цианоза, увеличении суточного диуреза. Последний, например, по данным Я. В. Борина, под влиянием кислородной терапии достигал 2,5—3 л в сутки. Помимо этого, кислородная терапия ведет к нормализации обмена веществ (увеличение резервной щелочности, уменьшение гипергликемии, снижение редуцированной формы глутатиона и молочной кислоты в крови). Изменяется в лучшую сторону гемодинамика (уменьшение массы циркулирующей крови, увеличение минутного и систолического объема при урежении сердечной деятельности, уменьшение вязкости крови). Кислородная терапия также ведет к усилению действия различных лекарственных средств, в том числе сердечных.

Применение карбогена в случаях хронической сердечно-сосудистой недостаточности практически противопоказано в связи с накоплением в крови углекислоты (Н. Н. Савицкий, 1940).

Шоковые состояния

Имеются данные о том, что дача чистого кислорода ингаляционным путем при шоке ведет к увеличению содержания кислорода в венозной и капиллярной крови и нормализации среднего капиллярного давления, обычно при шоке резко сниженного (Шнейдорф и Томпсон, цит. по А. М. Минасяну).

А. М. Минасяном описано успешное применение кислородной терапии в 2 случаях травматического и в одном случае анафилактического шока. Применение автором кислорода в случаях, когда другие средства никакого результата не дали, привело к выздоровлению.

Имеются единичные данные о кислородной терапии при экспериментальном анафилактическом шоке. Так, Р. Л. Фрейд показал, что вдыхание сенсibilизированными кроликами 70—80% кислорода за 7—10 минут до разрешающей инъекции чужеродного белка ведет к значительно более легкому течению у них шока. При

этом из 27 находившихся под наблюдением автора экспериментальных животных погибло лишь 5, в то время как в контрольной группе, не получавшей кислорода, все животные погибли при резчайших проявлениях анафилактического шока.

Учитывая то обстоятельство, что кислородная терапия на фоне извращенной функции центральной нервной системы может привести к еще большему падению кровяного давления, ряд авторов рекомендуют при шоковых состояниях давать не чистый кислород, а в смеси с углекислотой в виде прерывистой кислородно-карбогенной терапии (Н. Н. Савицкий).

Гипертоническая болезнь

Кислородная терапия при гипертонической болезни является одним из средств патогенетической терапии. В литературе имеются достаточно убедительные подтверждения этого.

По данным Ф. Е. Примака и сотрудников, в результате лечения кислородом 257 больных гипертонической болезнью длительный положительный эффект был отмечен у 218 (главным образом в I и II стадии заболевания). У больных в I стадии гипертонической болезни кислородная терапия вела к ликвидации симптомов кислородной недостаточности, снижению кровяного давления и увеличению содержания кислорода в артериальной крови. Исчезали ощущения тяжести и боли за грудиной, одышка, головные боли, наблюдалось улучшение общего самочувствия, появление спокойного сна, аппетита и т. д. Во II стадии заболевания (органической) кислородная терапия у большинства больных, помимо улучшения общего самочувствия, вела к увеличению содержания кислорода главным образом в венозной крови. У больных в III стадии болезни кислородная терапия только временно облегчала состояние. Иногда наблюдалась и плохая переносимость больными кислорода, в связи с чем вначале им приходилось назначать кратковременные сеансы пребывания в кислородной палатке.

Исследование К. А. Кумпан гемодинамических показателей у указанных больных в процессе лечения кислородом выявило нормализацию этих показателей. Так, в I стадии болезни под влиянием кислородной терапии

имело место снижение максимального (на 30—45 мм ртутного столба) и минимального (на 10—20 мм ртутного столба) артериального давления, пульсового (на 15—20 мм ртутного столба) и венозного давления (на 40 мм водяного столба). Кроме того, было отмечено ускорение кровотока в тканевых капиллярах, уменьшение перикапиллярной отечности. Сосочковый слой приобретал свойственную ему фестончатость, подсосочковое сплетение лучше контурировалось, капилляры теряли свою извитость, кровоток в них становился более ровным.

У больных во II стадии болезни кислородная терапия вела примерно к такому же снижению артериального кровяного давления, как и в I фазе. Пульсовое же давление снизилось лишь у 30% больных, что обусловлено, по мнению автора, наличием устойчивых изменений в стенках кровеносных сосудов.

Венозное давление снизилось на 40—60 мм водяного столба у 52 из 80 больных. Такое падение венозного давления, по мнению К. А. Кумпан, указывает на то, что при длительной кислородной терапии наступает улучшение функции периферического кровообращения. Эта точка зрения автора подтверждается и тем, что в случаях подобного снижения венозного давления лечение кислородом сказывалось и на состоянии капиллярного кровообращения. Ток крови в капиллярах становился более равномерным, уменьшалась перикапиллярная отечность, исчезал цианотический оттенок поля зрения и др.

Изменение гемодинамических показателей в III стадии заболевания под влиянием кислородной терапии было незначительным. При этом снижение венозного давления наблюдалось лишь в тех случаях, когда после лечения кислородом исчезали признаки сердечно-сосудистой недостаточности. При прогрессировании злокачественной гипертонии венозное давление, несмотря на применение кислородной терапии, оставалось неизменным.

Состояние капиллярного кровообращения у больных в III стадии болезни под влиянием кислорода улучшалось также незначительно.

Примерно такие же данные были получены Т. П. Малаховой при исследовании проницаемости капилляров по методу Лендиса у 96 больных гипертонической бо

лезною (из указанной выше группы). Было обнаружено: в I стадии — повышение проницаемости капиллярных стенок, во II стадии — уплотнение сосудистых стенок и в случаях без нарушения циркуляции — отсутствие повышения проницаемости капилляров, в III стадии — повышение проницаемости капиллярных стенок.

Кислородная терапия у больных во всех трех фазах болезни (главным образом в I стадии) вела в основном к более быстрому снижению повышенной проницаемости капилляров, чем при медикаментозном лечении.

Представляют интерес и данные Е. Ф. Чуприной, показавшей уменьшение вязкости крови под влиянием кислородной терапии у больных в I и II фазах болезни. Количество эритроцитов и гемоглобина, компенсаторно увеличенное в начальных стадиях болезни, при этом снижалось.

Систематическое лечение кислородом указанных больных вело к нормализации мочевыделительной функции почек. Под влиянием кислородной терапии происходило увеличение диуреза в среднем на 150 мл в сутки, ночной диурез начинал преобладать над дневным, возрастала концентрационная функция почек, уменьшалась или исчезала вовсе альбуминурия (если она раньше имела место).

Во II стадии болезни выделительная и концентрационная функции почек были еще нарушены нерезко, однако, наблюдалась тенденция удельного веса мочи к снижению. Проба Зимницкого показала у 25% больных наличие никтурии. У ряда больных имели место гематурия и цилиндрурия.

После применения кислорода в большинстве случаев наблюдалось увеличение суточного диуреза в среднем на 20 мл (преобладание ночного диуреза над дневным, снижение альбуминурии, цилиндрурии и гематурии).

В III стадии до лечения кислородом отмечалось снижение выделительной функции почек, никтурия, уменьшение удельного веса мочи, отчетливая гематурия, альбуминурия и цилиндрурия. После применения кислородной терапии повышение суточного диуреза (примерно на 150 мл) наблюдалось лишь у отдельных больных. Сниженная же концентрационная способность почек оставалась без изменения.

М. Н. Сперанским в 1952 г. опубликованы обнадеживающие данные о лечении кислородом 50 больных гипертонической болезнью. Кислородная терапия проводилась в кислородной палатке (концентрация кислорода 40%) с помощью установки для коллективной кислородной терапии ВИП (концентрация кислорода 90% с подачей его в систему со скоростью 8—12 л/мин). Курс лечения составлял в среднем 12 сеансов, проводимых ежедневно.

В результате лечения примерно у 50% больных во II и III стадии болезни имело место стойкое снижение артериального давления на 15—70 мм ртутного столба. У другой половины больных не наблюдалось снижения кровяного давления, но они выписались со значительным улучшением общего состояния.

До применения кислородной терапии наиболее постоянным симптомом заболевания у всех больных были головные боли. В результате такого лечения у 45 из 50 человек они прекратились после всего курса либо после первых же сеансов. У 5 больных с упорными головными болями, не поддающимися лечению кислородом, причиной их являлась не гипертоническая болезнь, а перенесенный энцефалит, коммоционно-контузионный синдром и др. Другие симптомы тяжелой гипертонической болезни (головокружение, шум в ушах, боли в области сердца) также, как правило, исчезали после кислородной терапии.

М. Н. Сперанский приходит к выводу, что благоприятное действие кислородной терапии наблюдается главным образом при неосложненных формах гипертонической болезни. Что касается осложненных форм гипертонической болезни, контузионной и эндокринной гипертонии и остаточных явлений энцефалопатии, то кислородная ингаляционная терапия при них существенно-го результата, как правило, не дает.

Глава II

ВНЕЛЕГОЧНЫЕ МЕТОДЫ КИСЛОРОДНОЙ ТЕРАПИИ

К числу внелегочных методов кислородной терапии, применяющихся в настоящее время, относятся: подкожное введение кислорода, орошение

кислородом раневых и язвенных поверхностей, введение кислорода в плевральную и брюшную полости, желудок и кишечник, подконъюнктивальное введение кислорода и применение так называемых кислородных ванн по типу углекислых или сероводородных.

Хотя ни один из перечисленных методов не может обеспечить ликвидацию общей кислородной недостаточности, подобно тому как это имеет место при ингаляционной кислородной терапии, тем не менее каждый из них обладает достоинствами, которых лишен ингаляционный метод кислородной терапии.

Прежде всего применение внелегочных методов кислородной терапии позволяет уменьшить или ликвидировать местную кислородную недостаточность в том или ином органе или ткани, например в области трофической язвы при введении кислорода под кожу, в цирротической печени при введении кислорода в желудок (кишечник), в травмированных тканях глазного яблока при подконъюнктивальном введении кислорода и др.

Помимо местного воздействия при внелегочных методах введения кислорода имеет место и благотворное влияние на весь организм.

Установлено, что вводимый подкожно в плевральную и брюшную полости, желудок и кишечник, подконъюнктивально и т. д. кислород становится источником мощного нервнорефлекторного воздействия на весь организм. Причиной этого является то, что в области внелегочного введения кислорода создается более высокое, чем в норме, парциальное давление кислорода, влияющее в первую очередь на локализованный здесь рецепторный нервный аппарат.

Имеющиеся в литературе данные (С. В. Курашов и В. П. Андреев) указывают на то, что нервнорефлекторное действие кислорода при этом отличается от действия так называемых неспецифических раздражителей.

Это отличие может быть обусловлено именно тем, что изменению функции рецепторных приборов сопутствует усиление окислительно-восстановительных процессов в области введения кислорода, т. е. изменение функции происходит на фоне оптимального обеспечения энергией возбужденных нервных образований.

Заключение об известной специфичности нервно-рефлекторного действия кислорода, вводимого внелегочным путем, частично подкрепляется и симптоматикой изменений, наблюдающихся при этом в организме.

К числу наиболее типичных симптомов при применении различных внелегочных методов кислородной терапии относятся:

- 1) улучшение самочувствия больных, нормализация сна, появление аппетита;
- 2) ослабление или исчезновение болевых ощущений;
- 3) нормализация тонуса вегетативной нервной системы с ликвидацией симптомов, характерных для предшествующей вегетативной дистонии;
- 4) прекращение кровотечений из паренхиматозных органов;
- 5) стимулирование эритропоэза;
- 6) смягчение течения воспалительного процесса и последующего репаративного образования рубцовой соединительной ткани;
- 7) детоксицирующее действие при отравлении наркотическими ядами.

Изложенное выше позволяет, хотя бы в самой общей форме, сформулировать нижеследующие основные задачи, которые были поставлены при назначении внелегочных методов кислородной терапии.

Ликвидация местной кислородной недостаточности, возникшей в том или ином органе в результате имеющих в данный момент или бывших ранее воспалительных изменений или повреждающих воздействий.

Общее нервно-рефлекторное влияние на весь организм с целью нормализации функции центральной нервной системы и в первую очередь ее нервно-трофической функции, а также восстановления нарушенного тонуса вегетативной нервной системы, нормализации сна, стимулирования эритропоэза, прекращения кровотечений из паренхиматозных органов, ликвидации болевых синдромов различного генеза.

Следует, естественно, также отметить, что эффект от внелегочных методов введения кислорода, несмотря на кажущуюся общность при всех методах, в каждом отдельном случае имеет, несомненно, специфические черты, вызванные прежде всего особенностями рефлексогенных зон в месте введения кислорода (подкожная

клетчатка, желудок, кишечник, плевральная полость и др.).

Что касается ликвидации общей кислородной недостаточности организма введением кислорода внелегочным путем в общепринятых дозировках (50—60 мл), то следует признать, что это является, по-видимому, нерезультативным. Достичь желаемого эффекта можно лишь введением под кожу не менее 4—5 л и более кислорода. Делать, однако, это можно лишь однократно и с известной осторожностью из-за опасности получить токсический эффект вследствие создания чересчур высокого парциального давления кислорода в области введения. Во всяком случае, это допустимо лишь при чрезвычайных обстоятельствах (эвакуация раненых из области боевых действий и др.).

Остановимся кратко на особенностях каждого из перечисленных выше внелегочных методов кислородной терапии.

ПОДКОЖНОЕ ВВЕДЕНИЕ КИСЛОРОДА

Подкожное введение кислорода является одним из наиболее распространенных внелегочных методов кислородной терапии. Вошедшие в лечебную практику более 50 лет назад подкожные введения кислорода применяются с лечебной целью в настоящее время в клиниках нервных и психических болезней, педиатрии, хирургии, профпатологии, токсикологии, дермато-венерологии и др.

Однако, несмотря на значительный опыт, свидетельствующий о несомненном лечебном действии вводимого подкожно кислорода при многих заболеваниях, до настоящего времени не изжито еще скептическое отношение к этому методу. Под сомнение ставится возможность ликвидации таким путем общей кислородной недостаточности в организме, возникающей при тех или иных заболеваниях. Это сомнение основано на том, что подкожная оксигенотерапия не дает достаточной оксигенации крови, так как под кожу можно ввести 1—2 л кислорода, т. е. количество, которое может хватить человеку организму на несколько минут. К тому же скорость проникновения кислорода из газового пузыря в кровь мала и изменяется, что затрудняет точную дозировку поступления кислорода в организм.

Подобная критика была бы вполне справедливой, если бы учитывались все стороны действия подкожно вводимого кислорода. Бесспорно, тезис о создании путем подкожного введения кислорода «периферических легких», как мы указывали выше, верен лишь для случаев однократных массивных введений кислорода под кожу (в количестве 4—5 л и более). При подкожных введениях кислорода в общепринятых дозировках (50—600 мл) подобная задача отходит на второй план. Главным же при этом в механизме подкожной кислородной терапии является не общее заместительное действие, могущее ликвидировать или ослабить общую кислородную недостаточность организма, а местное заместительное и общее нервно-рефлекторное действие подкожно вводимого кислорода.

Это утверждение основывается на том, что механизм действия на организм введенного под кожу кислорода не может рассматриваться вне связи с изменением энергетики прежде всего в области, близкой к месту введения. Известно, что в подкожной клетчатке возникает (хотя на непродолжительное время) область с очень высоким парциальным давлением кислорода, во много раз превышающим таковое в жидкости межтканевых пространств и в венозной крови. Кислород из места введения, во-первых, распространяется в окружающих тканях, механически расслаивая их, во-вторых, диффундирует в тканевую жидкость и, растворяясь в последней, проникает через стенки капилляров в кровь. Этот процесс идет вначале быстро, а затем, по мере выравнивания разницы в величинах парциального давления в газовом пузыре, тканевой жидкости и венозной крови, замедляется. Примерная скорость всасывания кислорода в кровь из подкожного газового пузыря равна 0,2% общего количества его в минуту (Сингх, 1933, 1935).

Увеличение парциального давления кислорода в тканевой жидкости, в области его введения усиливает активность тканевых окислительно-восстановительных ферментных систем, повышает освобождение энергии, а также усиливает раздражение (возбуждение) нервно-рецепторных приборов в коже и подкожной клетчатке, а возможно, и интерорецепторов в кровеносных сосудах (венах) по пути поступления кислорода в кровеносные сосуды и оттока его с кровью от места введения.

Подобный вывод о механизме действия подкожной кислородной терапии подтверждается результатами применения ее при различных заболеваниях. Так, при нервных и психических заболеваниях применение подкожной кислородной терапии вело к улучшению самочувствия больных, исчезновению у них страха, депрессии (у наркоманов), к восстановлению нарушенного сна, появлению аппетита, прибавлению в весе, нормализации тонуса вегетативной нервной системы при ее дистониях (Г. М. Богомолова, Н. В. Дасюк, Т. А. Курашквич и Н. Г. Смирнов). При острых и хронических воспалительных процессах в нервных стволах, сплетениях и корешках спинного мозга (люмбаго, ишиалгии, миалгии) подкожно вводимый кислород оказывает выраженное обезболивающее действие и способствует ликвидации воспалительных изменений (В. А. Ангуладзе, 1952; М. Н. Сперанский, 1940, и др.).

У больных эпилепсией применение подкожной кислородной терапии способствовало урежению или прекращению эпилептических приступов, у больных с кататонической формой шизофрении — ликвидации негативизма, появлению подвижности, интереса к собственной личности и др., у больных с явлениями паркинсонизма — повышению энергии, усилению моторики, уменьшению слабости, скованности мышц, дрожания и др. (В. А. Лукашев, Л. С. Шоломович, Н. А. Голоконников, Ф. И. Барабаш и др.). У больных туберкулезом легких подкожные введения кислорода вели к улучшению общего состояния, повышению аппетита, прекращению болей в груди, уменьшению кашля, прекращению кровотечений, более благоприятному течению фиброзно-кавернозного процесса (В. Л. Эйнис, К. С. Мачильская, М. С. Плавник, Н. А. Крамов и др.).

При пневмониях, ранениях легкого, острых и подострых отравлениях промышленными раздражающими газами и ОВ подкожные введения кислорода устраняли или ослабляли симптомы кислородной недостаточности — урежалась частота сердечных сокращений, замедлялось и углублялось дыхание, прекращались кашель, одышка, исчезал цианоз и т. д. (Е. Х. Фишензон, А. П. Татаров, Б. А. Королев).

При пневмониях различного генеза у больных, а также при экспериментальных анемиях у животных под-

кожные введения кислорода стимулируют эритропоэз (К. С. Мачильская, А. В. Ефремов, А. П. Татаров).

Не может не привлекать внимания и известное детоксицирующее действие подкожно вводимого кислорода при острых и хронических отравлениях наркотическими ядами и алкоголем. У подобных больных при этом отмечалось укорочение периода абстиненции, исчезновение подавленного настроения, страха, нормализация сна и т. д. У экспериментальных животных при отравлении их наркотическими ядами в заведомо летальных дозах имела место большая выживаемость по сравнению с контрольными животными (Г. М. Богомоллова, Н. К. Боголепов, А. П. Татаров).

Отмечено и нормализующее влияние подкожной кислородной терапии на процессы заживления раневых поверхностей, в том числе и трофических язв, прекращение хронического воспалительного процесса (фурункулез и др.), нормализация усиленных репаративных фиброзных изменений (А. М. Чарный, Я. В. Панкова, Я. А. Терещенко, Л. Д. Заславский).

Известное нормализующее влияние подкожно вводимого кислорода можно отметить и на обмен веществ при его нарушениях: снижение явлений ацидоза и нарастание щелочного резерва в крови при диабете (Х. И. Вайнштейн, 1952), нормализацию уровня содержания глюкозы, холестерина в крови при их патологическом повышении до этого, восстановление печени способности синтезировать гиппуровую кислоту (В. А. Ангуладзе, 1952), сдвиг азотистых фракций в моче у туберкулезных больных, характерный для усиления окислительно-восстановительных процессов в организме, повышение основного обмена при микседеме (А. Л. Шляхман, 1936) и уменьшение его при гипертиреозе (Флаум и Циммерман, 1933, цит. по Н. Н. Савицкому, 1940), снижение вкал-кислорода в моче при отравлении ОВ удушающего действия (В. Г. Мотылев, 1947).

Метод подкожной кислородной терапии нашел применение и при патологических процессах, характеризующихся преимущественно местной кислородной недостаточностью, в частности при газовой гангрене.

Доказано, что *Vac. perfringens* при газовой гангрене продуцирует 67% водорода, 30% углекислоты, небольшое количество аммиака и других газов. Септиче-

ский вибрион вызывает образование газовой смеси из 61% водорода, 20% углекислоты, 1% азота, небольших количеств сероводорода и других газов. В связи с этим важным в общем комплексе лечебных мероприятий является изменение парциального давления кислорода в области раны.

Эффективность местной подкожной кислородной терапии наблюдалась А. М. Чарным в ряде случаев газовой гангрены. Приведем конкретный пример.

Больной М. был принят на борт корабля со сквозным пулевым ранением нижней трети предплечья и переломом костей. Рука фиксирована крамеровской шиной. Больной бледен, лицо желтушное, с заостренными чертами, пульс частый, слабо прощупывается, температура $40,2^{\circ}$. При осмотре кисть и предплечье резко отечны, чувствительность отсутствует, пульс на этой руке не определяется, кожа покрыта большими синюшными пятнами, в локтевом сгибе геморрагический пузырь, пальцы почти черные: из раны выделяется ихорозный гной. Больному под хлорэтиловым наркозом произведены обширные разрезы предплечья и два разреза в нижней трети плеча. Разрезы соединены контрапертурами. На разрезах клетчатка имела серый цвет, имбибирована кровью, мышцы вида вареного мяса. В верхнюю треть предплечья и в нижнюю треть плеча введено по 1000 мл кислорода. После этой операции губы больного сразу порозовели, дыхание стало ровным, глубоким, ночью он спокойно спал, температура снизилась до 38° , отечность кисти и предплечья почти исчезла, мышцы приняли розоватый оттенок, пальцы кисти стали двигаться. Больного можно было доставить в порт.

В заключение необходимо отметить, что хотя существенных противопоказаний к методу подкожной кислородной терапии не существует, однако известная осторожность должна соблюдаться при введении кислорода лицам с резко выраженным атеросклерозом, а также при заболеваниях, сопровождающихся повышенной ломкостью кровеносных сосудов. Вводить под кожу разрешается только чистый медицинский кислород в количестве до 20 мл на 1 кг веса (А. П. Татаров).

В клинической практике наиболее распространено введение от 50 до 600 мл кислорода ежедневно или через день; 15—20 введений на курс лечения (Е. Я. Фишензон, Х. И. Вайнштейн, М. Н. Сперанский и др.).

ОРОШЕНИЕ КИСЛОРОДОМ РАНЕВЫХ ПОВЕРХНОСТЕЙ

Учитывая, что при внелегочных методах введения кислорода существенное место в механизме лечебного действия принадлежит ликвидации местной кислородной

недостаточности, а также известную сложность применения, например подкожных введений кислорода, мы решили воспользоваться другим путем воздействия кислорода на течение раневого процесса.

Нашим сотрудником Ф. И. Головиным была создана кислородная станция для орошения ран. С. А. Боришанская изучала действие кислородных орошений на течение ран. Рядом экспериментов ею было установлено, что наиболее эффективные результаты получаются при дозировке 5 л/мин. при длительности орошения 10 минут. При этом на область раны поступает около 50 л кислорода. В основном методика сводилась к следующему. На область раны накладывалась маска, плотно прилегающая к коже без соблюдения, однако, условий полной герметичности. Формы масок приспособлялись к особенностям места ранения: для бедра маска имела форму полуцилиндра, для голени — форму эллипса из двух половинок, для культи — полуяйцевидную форму.

Так как кислородная станция для орошения ран позволяла принимать 10 больных одновременно, то мы имели возможность наблюдать в короткое время сравнительно большое количество больных (154), леченных только этим методом. Основную массу составляли больные с ранением мягких тканей.

С. А. Боришанская так описывает результаты своего лечения: «Раны, имевшие до орошения кислородом гнойное отделяемое, некротические участки, развороченные края, после 3—4 сеансов орошения кислородом приобретали совершенно иной вид. Наступало отторжение некротических участков тканей, гнойное отделяемое становилось незначительным и вскоре исчезало совсем. В дальнейшем раны быстро суживались и эпителизировались, что особенно показательно на раневых поверхностях культи».

По данным С. А. Боришанской, через 19—20 сеансов орошения можно получить полное заживление ран довольно больших размеров при условии ежедневного орошения 2—3 раза в сутки. В качестве примера приведем выписки из двух историй болезни.

Больной М., 26 лет. 3/III 1943 г. ранен осколком мины в правую голень. В тот же день голень была ампутирована. Рана в течение 3 месяцев не заживала. 8/V произведена реампутация голени.

При поступлении в госпиталь до орошения кислородом размер раны был $12 \times 1,5$ см, имела место резкая отечность культи и боль. Начата оксигенотерапия. Через несколько сеансов орошения кислородом боль и отечность исчезли. Через 19 сеансов отмечено полное заживление. Рубец напоминает таковой при заживлении первичным натяжением.

Больной К., 20 лет. В декабре 1941 г. получил огнестрельный перелом бедра, который осложнился остеомиелитом. Дважды перенес сепсис. Деформация ноги — укорочение на 7,5 см. Значительная атрофия мышц. Конская стопа со скрюченными пальцами. Движение в голеностопном суставе — 15° , в коленном — отсутствует. В средней трети бедра свищ, из которого выделяется гной. Больной был резко истощен, не поднимался с постели в течение $1\frac{1}{2}$ лет. Произведена ампутация бедра, раневая поверхность культи размером 14×7 см. Начато кислородное орошение раны. Через 20 сеансов наблюдалось полное заживление. Принимая во внимание тяжелое состояние больного, следует особо оценить полученный эффект.

Представляет также интерес лечение кислородными орошениями долго не заживающих ран, при которых все применявшиеся до кислородного орошения способы лечения эффекта не давали. Приведем пример заживления ран голени большой давности.

Больной Г., 21 года. 9/X 1942 г. ранен пулей в правую голень. В течение 8 месяцев применялись гипсовая, солевая, мазевые повязки, повязки с кровью, облучение раны кварцевыми лучами. За $1-1\frac{1}{2}$ месяца до начала орошения раны кислородом была произведена пересадка кожи по Тиршу. Прижились 7 островков. До начала кислородной терапии обильное гнойное отделяемое и некротические участки заполнили всю раневую поверхность. Вокруг раны экзема. Размер раны 8×5 см. Начато кислородное орошение раны. Заживление шло очень медленно. Однако после 44 сеансов рана полностью зажила.

Наблюдения С. А. Боришанской показывают, что заживление хронических ран при кислородном орошении происходит постепенно, но при свежих ранениях быстро. Конечный этап заживления при всех формах происходит скачком. Возможно, что не всегда требуется одна и та же дозировка кислорода. Вопрос о дозировке должен быть рассмотрен особо. С. А. Боришанская отметила, что при слишком быстром, скачкообразном заживлении ран может наступить вторичное изъязвление их. Эта особенность, несомненно, выдвигает необходимость изучения дозировки кислорода, длительности сеансов и их количества в день. В то же время анализ материала по кислородному орошению ран показывает, что при увеличении количества сеансов орошения кислородом в день заживление идет быстрее.

Предложенный нами метод кислородных орошений был испытан в клинике Л. А. Кунгурцевой и проф. А. И. Парфеновым (кафедра физиотерапии Военно-медицинской академии). Ими была установлена станция для орошения ран кислородом по предложенному нами методу при скорости потока газа 20—30 л/мин и длительности орошения 23—30 минут ежедневно. Контуры раны зарисовывались на отмытой рентгенопленке и переводились с помощью копировальной бумаги в протокольный журнал. Таким образом точно определились размеры раны (ее контуры). Устанавливалась среднесуточная скорость заживления до и после оксигенотерапии. Скорость излечения при оксигенотерапии сравнивалась со скоростью его при ионтофорезе со стрептоцидом, ультрафиолетовом облучении, парафиновых аппликациях и других тепловых процедурах.

По данным этих авторов, среднесуточная скорость заживления при ионтофорезе стрептоцидом — 28 мм, ультрафиолетовом облучении — 26 мм, тепловых процедурах — 22—23 мм, орошении кислородом — 97,4 мм.

На основании приведенных наблюдений можно прийти к следующим предварительным выводам. Лечение ран орошением кислородом дает хорошие результаты, особенно в свежих случаях ранения мягких тканей, и значительно сокращает срок заживления. Метод орошения раневых и язвенных поверхностей имеет, по-видимому, большое значение при патологическом состоянии тканей. Так, мы наблюдали несколько случаев тяжелых повреждений кожи веществами нарывного действия, долго длившихся и не поддававшихся заживлению при общеизвестных методах лечения. На 19—23-й день от начала кислородного орошения у больных наступало полное заживление без рубцов.

Не менее интересны результаты, полученные при орошении кислородом стенок желудка. Испытанное Н. З. Полонским орошение кислородом слизистой желудка показало его эффективность при диспепсиях, язве желудка и других желудочных заболеваниях.

Местная оксигенотерапия применялась также при заболеваниях периферических сосудов. При болезни Рейно производилось орошение кислородом с целью создания вала вокруг пораженной ткани. Стар считает эту терапию весьма успешной.

Местное орошение кислородом (250 мг) применялось также при язвенном колите. Газ вводился rectum через 2 часа в толстую кишку. Фельзен получил хорошие результаты и объяснил их тем, что высокое давление кислорода оказывает губительное действие на анаэробную флору. Таким образом, метод орошения кислородом раневых и язвенных поверхностей представляется очень полезным в лечебной практике как метод терапии местных тканевых гипоксических процессов.

ВВЕДЕНИЕ КИСЛОРОДА В ПЛЕВРАЛЬНУЮ ПОЛОСТЬ

Кислород вводится в плевральную полость для лечения экссудативных плевритов, туберкулеза легких, осложненного пневмоторакса, силикоза и силико-туберкулеза (Х. И. Вайнштейн, 1952; И. И. Мошковский, 1951; К. С. Мачильская, 1941).

Применение этого метода кислородной терапии имеет целью главным образом ликвидацию местной кислородной недостаточности у больных (в легких и плевральной полости), прекращение воспалительного процесса в плевре и предотвращение возможности осложнений при экссудативных плевритах (образование шварт, бронхоэктазов и др.), а также профилактику перехода силикоза в силико-туберкулез.

Наблюдениями различных авторов установлено, что введение кислорода в плевральную полость вызывает существенные сдвиги в состоянии больных. К числу наблюдающихся при этом симптомов относятся: улучшение самочувствия больных, исчезновение одышки и цианоза, нормализация сна, повышение аппетита.

При пневмотораксе после повторных введений кислорода у больных прекращаются явления кислородной недостаточности, головные боли, головокружение, кашель. Пульс становится нормальным, дыхание редким и глубоким, нарастает количество гемоглобина, нормализуется лейкоцитарная формула.

При экссудативных плевритах введение кислорода в плевральную полость после частичного откачивания экссудата, помимо описанных выше явлений, улучшает течение воспалительного процесса, замедляя накапливание экссудата и уменьшая возможность образования шварт и зарращения плевральной щели (Х. И. Вайнштейн, 1948).

Механизм лечебного действия кислорода, вводимого в плевральную полость при различных воспалительных процессах в ней (туберкулезной и иной этиологии), складывается из местного и общего влияния. Прежде всего введение кислорода изменяет газовый состав в плевральной полости, где при восстановительных процессах обычно уменьшается количество кислорода и увеличивается количество углекислоты (Ф. В. Шебанов, 1946). Обращает на себя внимание при этом способе введения кислорода антицирротическое действие его (предотвращение образования рубцовых изменений).

В результате введения кислорода в плевральную полость создается повышенное давление его на нервнорецепторный аппарат плевры и легких.

В плевральную полость кислород обычно вводят с помощью пневмотораксного аппарата по 300—500 мг газа ежедневно или через 1—2—3 дня в зависимости от показаний.

При наличии в плевральной полости экссудата его откачивают небольшими порциями, вводя приблизительно половинный объем кислорода, например при удалении 200 мл экссудата вводят 100 мл кислорода (Х. И. Вайнштейн, 1948).

ВВЕДЕНИЕ КИСЛОРОДА В ЖЕЛУДОК И КИШЕЧНИК

Введение кислорода с лечебной целью в желудок и кишечник существенного распространения в клинической и экспериментальной практике до настоящего времени еще не получило.

Небольшое количество работ в литературе по этому вопросу касается введения кислорода в желудок с целью ликвидации кислородной недостаточности в организме (Диллон, 1923), лечения язвы желудка (А. М. Чарный, 1947, Х. И. Вайнштейн, 1947), в двенадцатиперстную кишку — при дуоденитах (Губергриц и Бронштейн), эпидемическом гепатите (Н. З. Полонский), в прямую кишку — с целью лечения дизентерии у детей (Гольбуртс, 1939), хронических обострявшихся энтероколитов (Х. И. Вайнштейн, 1948), ахилических поносов (М. Н. Сперанский), ликвидации дисперистальтики при венозном застое (Бокай) и др.

Следует, однако, отметить, что в последнее время создались благоприятные возможности для перспектив-

ного развития данного метода кислородной терапии. Произошло это благодаря широкому внедрению в медицинскую практику предложенного Н. П. Кравец в 1951 г. нового метода дегельминтизации при аскаридозе с помощью кислорода, вводимого через желудок в тонкий кишечник. Этот хорошо разработанный и получивший признание практических врачей метод введения значительных количеств кислорода в желудочно-кишечный тракт при отсутствии существенных противопоказаний может быть с успехом использован не только для дегельминтизации, но и для подлинной кислородной терапии.

В качестве основания для подобного способа введения, помимо доступности методики, является то, что вводимый в желудок кислород уже в течение первых 10 минут в результате раскрытия привратника проникает в двенадцатиперстную кишку, а затем распространяется по тонкому и толстому кишечнику вплоть до выхода из прямой кишки. Таким образом, при значительных количествах кислорода (1500—2000 мл) имеется возможность, конечно в известной степени, заполнения всего желудочно-кишечного тракта кислородом и тем самым воздействия кислородом (под высоким парциальным давлением) как на стенку желудка и кишечника, так и на близко расположенные органы и ткани, в том числе и печень, получающую значительную часть крови, оттекающей от кишечника по воротной вене.

Известно, что при введении в тонкий и толстый кишечник кислород всасывается в тонком кишечнике в количестве 0,15 мл на 1 см² поверхности в час, в толстом — 0,11 мл на 1 см² (М. Н. Сперанский).

Можно полагать, что повышение парциального давления кислорода в полостях желудочно-кишечного тракта ведет к усиленному всасыванию кислорода в кровь и увеличению интенсивности окислительно-восстановительных процессов в тканях, образующих стенки желудка и кишечника, и в нервной ткани очень мощного иннервационного аппарата желудочно-кишечного тракта. Именно изменениями функции нервных приборов непосредственно в области местного воздействия кислорода и рефлекторными влияниями из нее можно объяснить возникновение симптомов, наблюдавшихся различными авторами после введения кислорода с лечебной

целью в желудок либо в прямую кишку. Это те же характерные для внелегочных методов кислородной терапии симптомы, на которых мы останавливались ранее.

При дизентерии и геморрагических колитах у детей систематическое введение кислорода в прямую кишку, по данным Н. Н. Валанова и С. Гольбурт, вызывало улучшение самочувствия, появление бодрости и жизнерадостности, улучшение аппетита, повышение в весе, прекращение рвоты, тенезмов и чувства жжения в области заднего прохода, исчезновения крови в кале, уменьшение длительности бацилловыделения.

При введении кислорода в желудок с целью дегельминтизации здоровым и больным дизентерией и другими заболеваниями (Н. П. Кравец, О. С. Мищенко, И. К. Митченко, А. М. Келина и др.) наблюдалось улучшение самочувствия больных, появление аппетита, повышение в весе, прекращение головных болей и головокружений, снижение артериального кровяного давления (если ранее оно было повышено), урежение и углубление дыхания, прекращение сердцебиений.

О. С. Мищенко, проводившая изгнание аскарид с помощью кислорода у здоровых детей, отмечает, что после введения кислорода дети быстро засыпали и спокойно спали около 2 часов.

При эпидемическом гепатите Н. З. Полонский наблюдал исчезновение диспепсических расстройств, улучшение самочувствия, появление аппетита, прекращение болей в области печени. Среднее пребывание больного в стационаре сокращалось с 29 дней при обычной терапии до 25 дней.

При введении кислорода в двенадцатиперстную кишку с целью изучения состава желчи при дуоденитах Губергриц и Бронштейн отметили, по-видимому, рефлекторное изменение состава желчи и процесса ее выделения.

При язвенной болезни желудка введение кислорода в желудок в течение 10 дней по 100 мл (Х. И. Вайнштейн, 1948) вызывало уменьшение болей и диспепсических явлений, прекращение желудочного кровотечения.

При хронических энтероколитах с обострениями введение кислорода в прямую кишку (Х. И. Вайнштейн, 1948) сопровождалось уменьшением частоты стула и болевых ощущений.

Все изложенное выше дает основание полагать, что при введении кислорода с лечебной целью в желудок и кишечник можно ожидать хороший эффект при:

а) заболеваниях, сопровождающихся выраженной местной кислородной недостаточностью в тканях желудочно-кишечного тракта и функционально связанных с ним органах;

б) нарушениях секреторной и моторной функции желудка, кишечника и поджелудочной железы, нарушениях желчеобразования и выделения желчи в результате нарушения нервной регуляции;

в) кровотечениях в желудке и кишечнике;

г) различных диспепсических расстройствах токсикоинфекционного происхождения;

д) наличии язвенных поверхностей в желудке, тонком и толстом кишечнике;

е) в целях борьбы с бациллоносительством при дизентерии.

ВВЕДЕНИЕ КИСЛОРОДА В БРЮШНУЮ ПОЛОСТЬ

Имеющиеся в литературе единичные работы по этому вопросу касаются введения кислорода в брюшную полость при туберкулезном перитоните главным образом для целей рентгенодиагностики. Экспериментальные исследования, проведенные различными авторами, показали, что кислород довольно медленно всасывается из брюшной полости.

Медленность всасывания, известная сложность техники введения кислорода в брюшную полость (возможность ранения кишечника, печени и т. д.), а также наличие побочных явлений, наблюдавшихся у некоторых больных, позволили ряду авторов прийти к выводу о нерациональности применения этого метода в лечебных целях (Н. Н. Савицкий, 1940).

Вместе с тем, однако, в литературе накопились данные, косвенно указывающие на возможность эффективного применения внутрибрюшинных введений кислорода при лечении заболеваний органов брюшной полости.

Технические затруднения, связанные с процессом введения кислорода в брюшную полость, значительно уменьшились в связи с большим распространением ме-

тогда и разработкой техники наложения искусственного пневмоперитонеума при туберкулезе легких. Известно, что введение воздуха в брюшную полость каких-либо существенных отрицательных явлений у больных не вызывает. Наоборот, по данным Ф. В. Шебанова, А. Е. Рабухина, Ф. И. Левитина, Д. М. Крылова, Д. Д. Асеева, И. А. Шаклеина и др., наложение искусственного пневмоперитонеума оказывает хороший эффект при туберкулезе легких различных форм и локализации, туберкулезе кишечника и гортани. Особенность лечебного влияния пневмоперитонеума на течение туберкулезного процесса сводится при этом к усилению в пораженной легочной ткани процессов рассасывания туберкулезных изменений, инфильтратов, перифокальных изменений, воспалительных изменений при аспирационных пневмониях и т. д.

Рассматривая механизм лечебного действия при эффективном пневмоперитонеуме, большинство отечественных авторов придают особое значение нормализации нарушенной при туберкулезе нервной трофики в легких и других органах брюшной полости.

Воздух, вводимый в брюшную полость, вызывает раздражение мощного нервнорецепторного аппарата брюшной полости и оказывает рефлекторное изменение функций различных отделов нервной системы.

Учитывая характер изменений в легочной ткани, в состоянии больного, обезболивающий и гемостатический эффект и другие изменения при пневмоперитонеуме, очень сходные с таковыми при различных внелегочных методах лечебного воздействия кислорода, можно с большей уверенностью лечебный эффект при пневмоперитонеуме объяснить именно действием кислорода воздуха, вводимого в брюшную полость.

Следует также учитывать, что кислород поступает в брюшную полость многократно и отнюдь не в малых дозах (100—250 мл в 500—1200 мл воздуха). Этого количества вполне достаточно, чтобы в брюшной полости временно создалось повышенное парциальное давление кислорода с изменением интенсивности окислительных энергетических процессов в брюшине, серозной оболочке желудка и кишечника с возбуждением их нервнорецепторного аппарата и рефлекторным изменением функции центральной нервной системы.

ПОДКОНЬЮНКТИВАЛЬНОЕ ВВЕДЕНИЕ КИСЛОРОДА

Наибольшее распространение лечение подконъюнктивальными инъекциями кислорода получило при травматических повреждениях тканей глаза, острых воспалительных процессах в нем, возникновении помутнения в жидкостях камер глаза, острых отравлениях метиловым алкоголем, миопиях с высокой близорукостью, увеитах с поражением переднего и заднего отделов глаза и т. д.

К числу наиболее существенных проявлений лечебного действия кислорода при этом методе введения его, по данным Т. И. Войновой (1943), К. Л. Марголиной (1948), И. А. Шарковского (1950), С. Г. Гниловской (1947) и др., относятся:

1) улучшение самочувствия больных вследствие исчезновения болевых ощущений и рефлекторных явлений раздражения тканей глаза — блефароспазма и слезотечения;

2) ускорение течения восстановительного процесса в тканях глаза с предотвращением чрезмерного развития здесь соединительнотканых репаративных изменений;

3) ускорение рассасывания кровоизлияний в стекловидном теле и глазном дне, а также помутнений стекловидного тела. Подконъюнктивальные инъекции кислорода превосходят инъекции растворов хлористого натрия (дионина) по скорости рассасывания и безболезненности;

4) повышение функции зрительного нерва, главным образом при острых нарушениях ее (воспалительные процессы, отравление метиловым алкоголем);

5) увеличение содержания аскорбиновой кислоты в передней камере глаза, сниженного при различных заболеваниях.

При рассмотрении механизма лечебного действия вводимого под конъюнктиву кислорода большинство отечественных офтальмологов приходит к мнению о наличии при этом местного действия кислорода на ткани глаза и нервно-рефлекторного влияния на различные отделы центральной нервной системы, имеющие отношение к зрительной функции.

Вводимый под конъюнктиву кислород диффундирует в ткани и камеры глаза, устраняя здесь кислородную

недостаточность, повышая окислительно-восстановительные процессы и нормализуя обмен веществ.

В то же время кислород, оказывая стимулирующее влияние на нервные приборы глаза, вызывает рефлекторное изменение состояния соответствующих отделов центральной нервной системы. Следствием этого является, по-видимому, улучшение нервотрофической регуляции обменных процессов в тканях глаза и восстановление или улучшение специфической зрительной функции.

Медицинский кислород вводится под конъюнктиву обычно после предварительной анестезии ее инстилляцией 0,5—1% раствора дикаина или 1% раствора кокаина. Количество вводимого кислорода варьирует у различных авторов от 2 до 60 мл, в среднем равняясь 10—15 мл. Лечение проводится через день либо 2 раза в неделю. Общее количество инъекций в течение курса лечения колеблется от 7 до 15—20, в зависимости от характера и тяжести патологического процесса (И. М. Мачинский, 1947; Т. И. Войнова, И. А. Шарковский, 1950; С. Г. Гниловская, 1947, и др.).

КИСЛОРОДНЫЕ ВАННЫ

Лечебное применение кислорода в виде так называемых кислородных ванн, аналогичных по методике выполнения углекислым или сероводородным ваннам, не является новым. Известно, что еще в начале этого столетия отдельными исследователями предпринимались попытки воздействовать с лечебной целью при различных заболеваниях назначением больным ванн, в воде которых растворялись смеси, выделяющие кислород. К числу подобных смесей можно отнести, например, препарат новозон, предложенный Гинцем, и ряд других.

Отсутствие достаточно эффективных «кислородных смесей», а также, по-видимому, закономерного лечебного эффекта привело к почти полному забвению этого метода кислородной терапии. Лишь в последние годы кислородные ванны вновь получают распространение при лечении гипертонической болезни, миокардиострофии, астении и адинамии после тяжелых инфекционных заболеваний, расстройствах сна и др.

По данным Х. И. Вайнштейна (1952), Г. Л. Бранденбургского, Б. М. Березовской, Т. А. Васильевой (1952),

назначение больным гипертонической болезнью курса лечения кислородными ваннами (примерно 15 ванн) ведет к значительному улучшению течения патологического процесса. В качестве проявлений лечебного действия кислорода при этом наблюдалось: улучшение субъективного состояния больных, уменьшение или прекращение головных болей, тяжести в голове, нормализация сна, появление аппетита, замедление частоты сердечных сокращений, углубление и урежение дыхания, снижение артериального (максимального и минимального) давления, при осциллографических и плетизмографических исследованиях снижение после кислородных ванн сосудистого тонуса, уменьшение патологической лабильности сосудистых реакций в последствии, приобретение плетизмограммой более устойчивого вида (Б. М. Березовская, 1954), нормализация дермографических реакций, возникновение, как и после углекислых ванн, кратковременного нейтрофильного лейкоцитоза без ядерного сдвига при относительной лимфо- и моноцитопении (Г. Л. Бранденбургский, 1954).

Механизм лечебного действия кислородных ванн на организм больного практически еще не выяснен. Попытка свести его к неспецифическому раздражению нервно-рецепторных приборов кожи, которое имеет место при назначении гигиенических или лечебных ванн различного характера, едва ли может явиться окончательным решением этого вопроса.

Учитывая данные последнего времени (Кин и Ракков, 1954) о диффузии кислорода из насыщенной им водной среды в кожу и подкожную клетчатку, можно полагать, что в сложном механизме лечебного действия кислородных ванн на организм больных не последнее место занимает изменение функционального состояния нервной системы.

Диффундирующий на огромном пространстве поверхности кожных покровов кислород, как и при подкожном введении его, вызывает, по всей вероятности, усиление окислительно-восстановительных процессов в коже и подкожной клетчатке и возникновение с нервно-рецепторных приборов массивного потока импульсов в центральную нервную систему с нормализацией нарушенной функции различных отделов ее, в том числе и вегетативных центров.

Методика
казанным
ных автор
ды кислоро
Так, Х.
пускания
шим колич
ны, напо.
(34—35°).
жительность
дневно ил
Г. Л. Б.
сильева Н.
скую воду
держание
тура вод
ванны 10
около 10.
Несомн
лорода Н.

Методика лечения кислородными ваннами больных указанными выше заболеваниями отличается у различных авторов главным образом способом насыщения воды кислородом.

Так, Х. И. Вайнштейн производил это путем пропускания кислорода из баллона через трубку с большим количеством отверстий, уложенную на дно ванны, наполненной водопроводной водой (температуры $34-35^{\circ}$). Курс лечения состоял из 15—20 ванн продолжительностью 15—20 минут каждая, принимаемых ежедневно или через день.

Г. Л. Бранденбургский, Б. М. Березовская, Т. А. Васильева насыщали с помощью аппарата Кифера морскую воду кислородом под давлением в 1,5—2 атм. (содержание кислорода в 1 л воды 40—45 мл). Температура воды составляла $34-35^{\circ}$, продолжительность ванны 10 минут. Количество ванн на курс лечения — около 10.

Несомненно, этот метод лечебного применения кислорода нуждается в дальнейшей разработке.

ЛИТЕРАТУРА

Отечественная

- Абрамович К. Г. Карбогено-кислородная терапия профессиональных заболеваний, связанных с гипоксемией. В кн.: Кислородная терапия и кислородная недостаточность. Киев, 1952.
- Абрамович К. Г. Методи кисневого лікування. Київ, 1952.
- Адо А. Д. Цит. по Н. Н. Сиротинину.
- Алипов Г. В. Журнал современной хирургии, 1930, V—VI.
- Альбицкий П. О. О влиянии O_2 голодания на азотистый обмен. Дисс., 1884.
- Андгуладзе В. А. и Сарчимелия Л. Г. О значении подкожной кислородной терапии как лечебного метода слабого раздражения. В кн.: Труды Тбилисской больницы Закавказской железной дороги. Юбилейный сборник. Тбилиси, 1946.
- Андгуладзе В. А. и Сарчимелия Л. Г. К вопросу субкутанной оксигенотерапии. В кн.: Труды Тбилисского медицинского института. Тбилиси, 1948, т. 5.
- Андреев В. П. и Курашов С. В. Осложнения при окситерапии. Казанский медицинский журнал, 1936, 14.
- Аничков Н. Н. и Владимиров Г. Е. Кислородное голодание и борьба с ним. Сборник трудов Военно-медицинской академии имени С. М. Кирова, 1940, т. XXI.
- Армстронг Г. Авиационная медицина. Перевод с англ. М., 1954.
- Асеев Д. Д. Больные туберкулезом легких с большими и гигантскими кавернами. Дисс., М., 1952.
- Атаханов Э. И. Основные материалы по биофизиологии крови при важнейших заболеваниях кроветворной системы. Дисс. М., 1948.
- Баланина Н. В. К вопросу о морфологических изменениях в органах животных при пониженном барометрическом давлении. В кн.: Гипоксия. Киев, 1949.
- Барабаш Ф. И. Изменение вегетативной нервной системы под влиянием вдувания кислорода в подкожную клетчатку при кататонической форме шизофрении. В кн.: Труды 3-й Краснодарской городской больницы. Краснодар, 1935, в. II.
- Барабашова З. Б. Материалы к проблеме акклиматизации к низкому барометрическому давлению. 1941.
- Баркрофт. Некоторые изменения, происходящие при рождении. Физиологический журнал СССР, 1935, XIX, 1.
- Бах А. Н. Современное состояние учения о процессах медленного окисления и активности кислорода. Успехи химии, 1934, 3, 2.
- Белицер В. А. Химические превращения в мышце, 1940.

- Белоножко В. М. и Цфасман Э. Ф. Колебание артерио-венозной разницы в условиях кислородной терапии при гипертонической болезни. В кн.: Кислородная терапия и кислородная недостаточность. Киев, 1952.
- Белоножко В. М. Гипоксия в клинике коронарной недостаточности у гипертоников и влияние на нее кислородной терапии. В кн.: Кислородная терапия и кислородная недостаточность. Киев, 1952.
- Белоножко В. М., Примак В. М., Кумпан К. О. Значения кисевої терапії в боротьбі с гіпотонічним синдромом. Медичний журнал, 1951, 21, 6.
- Белоусов А. П. Труды 1-й сессии Московского общества физиологов, биохимиков и фармакологов, 1941.
- Березовская Б. М. О некоторых сторонах механизма действия кислородных ванн на морской воде на больных гипертонической болезнью. В кн.: Украинский научно-исследовательский институт курортологии. Тезисы докладов научной сессии, посвященной 300-летию воссоединения Украины с Россией (февраль, 1954 г.). Одесса, 1954, в. 3.
- Гращенков Н. И., Блюменфельд Л. А., Красовицкая С. Э., Перельман Л. Б., Смирнов Ю. Потребление кислорода тканями и функциональное состояние тканей при мнестении. ДАН СССР, 1955, 100, 1.
- Блюменфельд Л. А. Химическое строение гемоглобина и механизм реакции обратимого присоединения кислорода. ДАН СССР, 1952, 85, 1111.
- Блюменфельд Л. А., Чарный А. М. Реакция трансгемирования. ДАН СССР, 1950, 75, 873.
- Блюменфельд Л. А. Кинетика реакции - трансгемирования. ДАН СССР, 1951, 78, 539.
- Блюменфельд Л. А., Красовицкая С. Э., Мошковский Ш. Д. Действие бигумала на функциональное состояние гемоглобина. ДАН СССР, 1953, 88, 3.
- Блюменфельд Л. А., Долин А. О., Красовицкая С. Э., Ролич Т. П., Чарный А. М. Проба характеристики фаз эпилептиформного состояния по скорости реакции трансгемирования. ДАН СССР, 1953, 92, 1.
- Блюменфельд Л. А., Красовицкая С. Э. Простой метод отличия крови человека от крови животного. Вопросы судебно-медицинской экспертизы, 1955.
- Богомолец А. А. Шок. В сборнике трудов конференции по проблеме шока. Киев, 1938.
- Боголепов Н. К., Хондариан О. Т., Растворова А. А. Окситерапия нервно-психических заболеваний. В кн.: Н. Бруханский. Проблема психиатрии и психогигиены. М., 1935.
- Богомолова Г. М. Лечение наркоманов подкожным введением кислорода. Моск. мед. журн., 1925.
- Бондаренко М. Ф. Влияние гипоксии на белковый состав миокарда. Дисс. М., 1956.
- Борин Я. В. Клинические и биохимические сдвиги крови под влиянием кислородной терапии при гипоксемии. В кн.: Кислородная терапия и кислородная недостаточность. Киев, 1952.

- Борин Я. В. Клинические и биохимические сдвиги крови под влиянием кислородной терапии при гипоксемических состояниях. *Врачебное дело*, 1952, № 11.
- Боришанская С. А. Оксигенотерапия ран. В кн.: Некоторые вопросы медсанслужбы Черноморского флота в Отечественной войне. М.—Л., 1945.
- Бранденбургский Г. Л. Влияние морских углекислых и кислородных ванн на морской воде на морфологию белой крови. Труды Всеукраинского бальнео-физиотерапевтического института. Харьков—Одесса, 1932, в. 1.
- Бранденбургский Г. Л. Клинико-физиологическое изучение кислородных ванн на морской воде и показания к лечению сердечно-сосудистых больных. В кн.: Украинский научно-исследовательский институт курортологии. Тезисы докладов научной сессии, посвященной 300-летию воссоединения Украины с Россией (февраль, 1954 г.), Одесса, 1954, в. 3.
- Бранденбургский Г. Л. Механизм действия кислородных ванн на морской воде при лечении гипертонической болезни. *Врачебное дело*, 1952, 9.
- Бубнов М. А. Комплекс боли и нервно-сосудистый фактор в происхождении первичного шока. 1940.
- Бубнов М. А. Труды конференции по проблеме шока. Киев, 1938.
- Бурденко Н. Н., Смирнова. Труды конференции по проблеме шока. 1937.
- Бурденко Н. Н. Клиническая медицина, 1938, 32.
- Бурденко Н. Н. Труды XIII Всесоюзного съезда хирургов. 1938.
- Бурденко Н. Н. Актуальные вопросы проблемы шока.
- Бурденко Н. Н. Центральный медицинский реферативный журнал, 1933, 12.
- Быков К. М. и Мартинсон Э. Э. Материалы по физиологии горного климата. *Архив биологических наук*, 1933, XXXII, 1—2.
- Валанов Н. Н. Лечение кислородом геморрагических колитов и дизентерии. *Охрана здоровья детей и подростков*, 1933, 5—6.
- Васильева Т. А. Влияние сероводородных и кислородных ванн на морской воде на функциональное состояние центральной нервной системы больных гипертонической болезнью по данным плетизмографии. В кн.: Украинский научно-исследовательский институт курортологии. Тезисы докладов научной сессии, посвященной 300-летию воссоединения Украины с Россией. Одесса, 1954, в. 3.
- Вайнштейн Х. И. О лечении диабета вдыханиями чистого кислорода. *Врачебное дело*, 1929, 13—14.
- Вайнштейн Х. И. Взаимоотношения между содержанием сахара и щелочностью у диабетиков в крови и тканях и изменение этих взаимоотношений под влиянием кислорода. *Врачебное дело*, 1931, 19—20.
- Вайнштейн Х. И. Дальнейшие наблюдения над лечением сахарной болезни кислородом. *Терапевтический архив*, 1931, 9, 1.
- Вайнштейн Х. И. К вопросу о кислородной терапии. В кн.: Труды Челябинского медицинского института. Челябинск, 1947, сб. 1.
- Вайнштейн Х. И. Кислородная терапия и ее основы в клинике внутренних болезней. Дисс. Челябинск, 1947.

- Вайнштейн Х. И. Материалы по кислородной терапии в клинике внутренних заболеваний. В кн.: Кислородная терапия и кислородная недостаточность. Киев, 1952.
- Вайнштейн Х. И. Кислородная недостаточность и кислородная терапия. Челябинск, 1948.
- Варбург Э. Ферменты, переносящие кислород. Успехи современной биологии, 1935, IV, 1.
- Владимиров Г. Е. Физиологический журнал СССР, 1938, т. 5.
- Владимиров Г. Е., Крюков Г. Е., Эпштейн Я. А. Известия Академии наук СССР, 1939, 4.
- Владимиров Г. Е., Дедюлин И. М., Кудрявцев Н. А., Райко З. А. Труды Военно-медицинской академии. 1938, т. XVI.
- Войнова Т. И. Кислородная терапия при кровоизлияниях в стекловидное тело различной этиологии и помутнениях его при увеитах. Дисс. М., 1949.
- Волин М. А. Окислительно-восстановительные процессы при анемических состояниях. Дисс., 1938.
- Володин А. Н. и др. Кислородная терапия при аноксемии и гиперкапнии. В кн.: Труды Военно-медицинской академии. Л., 1935, т. 4.
- Вюрмезер Р. Биологическое окисление и восстановление. М., 1935.
- Галкин В. С. О наркозе. 1944.
- Гаррисон Дж., Лорд Р. и Луфруров Дж. Практическая спектроскопия. М., 1950.
- Гейманс К. Чувствительные и рефлексогенные сосудистые зоны аорты и сонной артерии. Успехи современной биологии, 1934, 3, 3.
- Гельфон И. А. и Сенкевич Н. А. Содержание гистамина и активность гистаминазы в крови при силикозе и сдвиги их под влиянием некоторых видов терапии. В кн.: Борьба с силикозом. М., 1955, т. II.
- Генкин С. М. Клиника отравления имидосоединениями и нитро-соединениями бензола. 1940.
- Генкин С. М., Рашевская А. М., Евгенова М. и др. К вопросу о кислородной терапии легочных и циркуляторных гипоксемий. Клиническая медицина, 1947, 25, 6.
- Генкин С. М. Кислородное лечение. Медицинская сестра, 1942, 7.
- Генкин С. М., Рашевская А., Евгенова М. и др. Ответ А. Дембо. Клиническая медицина, 1947, 25, 6.
- Гинединский С. Г. Известия Академии наук СССР, 1942, 5.
- Гипоксия. Труды конференции по проблеме кислородной недостаточности организма. Киев, 1949.
- Глебович А. А. и Другов Ю. В. Пособие по санитарно-химической защите, 1940.
- Гольбурт С. Лечение слизисто-кровянистых поносов кислородными клизмами. В кн.: Токсическая диспепсия и дизентерия в раннем детском возрасте. Свердловск — Л., 1939.
- Гольштейн М. А. К технике введения кислорода под кожу. Советская медицина, 1938, 20, 53.
- Горбункова З. А. Снотворное действие кислородной терапии. Советская медицина, 1954, 1.

- Горбункова З. А. Кислородная терапия как метод выработки условнорефлекторного сна у больных с легочно-сердечной и сердечно-легочной недостаточностью. В кн.: Смоленский медицинский институт. Тезисы докладов 8-й научной сессии. Смоленск, 1954.
- Грегор. Успехи современной биологии. 1945, 19, 3.
- Губергриц М. М. и Бронштейн Р. М. Цит. по Х. И. Вайнштейну.
- Гуревич Г. Обморок. Большая медицинская энциклопедия, 1932, т. 21.
- Данилов М. Г. К вопросу об изменении тканевого дыхания при гипоксемии. Труды Военно-медицинской академии имени С. М. Кирова. Л., 1947, т. 40.
- Дасюк Н. В. Лечение нервных болезней кислородом. Дисс. Харьков, 1951.
- Дасюк Н. В. Внедрение в неврологическую практику ингаляционного метода лечения кислородом. Врачебное дело, 1954, 3.
- Дедюлин И. М. Кислотно-щелочное равновесие и дыхательная функция крови человека в условиях разряженной атмосферы. 1941.
- Дембо А. С. Дискуссионная заметка к статье проф. С. М. Генкина, доцента А. Рашевской, М. Е. Евгеновой, А. Бружес и И. Гельфон «К вопросу о кислородной терапии легочных и циркуляторных гипоксемий». Клиническая медицина, 1947, 25, 6.
- Дембо А. Г., Кечкер Л. Х., Смирнов Р. Г. и Клисевич Е. Т. О новом кислородном ингаляционном приборе (ГИС-3). Клиническая медицина, 1941, 19, 10—11.
- Дервиз Г. В. Цит. по С. М. Генкину.
- Дервиз Г. В. Труды 1-й сессии Московского общества физиологов, биохимиков и фармакологов, 1941.
- Диллон Я. Г. Простой способ кислородной терапии. Советская медицина, 1940, 21.
- Другов Ю. В. Пособие по санитарно-химической защите. 1940.
- Ефимов В. В. и др. Действие кратковременного вдыхания чистого кислорода на физиологическое состояние организма у туберкулезных больных. Борьба с туберкулезом, 1935, 3.
- Ефремов Н. В. О лечении кислородом некоторых форм нервных и ревматических заболеваний с улучшением состояния крови. Современная невропатология, психиатрия и психогигиена. 1935, 4, 3.
- Жуков Е. К. Дыхательная функция крови. 1937.
- Заноздра Н. С. Комбинированные методы лечения кислородом и физиологическими дыхательными упражнениями. В кн.: Кислородная терапия и кислородная недостаточность. Киев, 1952.
- Заславский Л. Д. О биохимических изменениях крови при отморожении и терапевтическом применении кислорода. Военно-медицинский журнал, 1952, 12.
- Зислин Д. М. Клиническая медицина, 1940, XVII, 8.
- Иванов Л. П. и Трегубов Н. А. Сборник трудов, посвященный проф. М. И. Аринкину. 1938, XXXV.
- Ищенко И. Н. Конференция по проблеме шока. 1938.
- Капланский С. Я. Кислотно-щелочное равновесие в организме и значение его нарушения в патологии. М., 1940.

- Карташевский Е. О. О влиянии недостатка кислорода на обмен веществ и теплопроизводство в животном организме. Дисс., 1906.
- Келина А. М. Оксигенотерапия некоторых кишечных форм гельминтозов у человека. Врачебное дело, 1953, 4.
- Нетоушек М. и Ирса М. Новые взгляды на образование билирубина и возникновение желтухи. Клиническая медицина, 1959, 1.
- Ковнацкий М. А., Семеновская Н. А. Опыт лечения тяжелых острых отравлений окисью углерода в кислородной камере. В кн.: Научно-исследовательский институт гигиены труда и профзаболеваний. Рефераты клинических работ. 1950.
- Кравец Н. П. Кислород как противоглистное средство. Медицинская паразитология и паразитарные болезни, 1951, 20, 2.
- Кравец Н. П. Кислородная терапия аскаридоза. Медицинская паразитология и паразитарные болезни, 1952, 5.
- Кравец Н. П. Кислородная терапия аскаридоза. Дисс. Stanislaw, 1952.
- Кравец Н. П. Трехлетний опыт применения кислорода при аскаридозе. Врачебное дело, 1954, 3.
- Кравец Н. П. О влиянии кислорода на желудочную секрецию, морфологический состав крови, кровяное давление, дыхание и пульс. Медицинская паразитология и паразитарные болезни, 1953, 3.
- Кравец Н. П. О внутрижелудочном давлении при введении кислорода и о прохождении его по желудочно-кишечному тракту. Медицинская паразитология и паразитарные болезни, 1953, 5.
- Крамов Н. А. Лечение легочных кровотечений кислородом. Проблемы туберкулеза. 1936, 2.
- Красовицкая С. Э., Блюменфельд Л. А., Чарный А. М. Скорость реакции трансгемирования для гемоглобина крови различных сосудистых областей в норме. ДАН СССР, 1952, 82, 1.
- Красовицкая С. Э., Блюменфельд Л. А., Чарный А. М. Влияние наркотического состояния на прочность связи гема с глобином. ДАН СССР, 1952, 83, 2.
- Крог А. Жизнь в океанских глубинах. Успехи современной биологии, 1936, 5, 2.
- Кумпан К. Х. Изменение показателей периферического кровообращения при гипертонической болезни в условиях кислородной терапии. В кн.: Кислородная терапия и кислородная недостаточность. Киев, 1952.
- Курашкевич Т. А. Оксиппарат моей конструкции и его варианты. Современная психоневрология, 1938, 1.
- Курашкевич Т. А. и Смирнова Н. П. Результаты окситерапии у алкоголиков и влияние ее на вегетативные рефлексy. Современная психотехника, 1934, 1.
- Курашов С. В. Газы крови при подкожных вдуваниях кислорода и азота. Сообщение II. К вопросу окситерапии психозов. Невропатология и психиатрия, 1940, 9, 9.
- Курашов С. В. Основной обмен при подкожных вдуваниях кислорода и азота. Невропатология и психиатрия, 1940, 9, 12.
- Курашов С. В. К вопросу о применении подкожных вдуваний кислорода в психиатрической практике. В кн.: Труды Канадского медицинского института. Казань, 1938, в. 3.

- Куршаков Н. А. Кислородная недостаточность при заболеваниях внутренних органов. Клиническая медицина, 1942, 20, 3—4, 3—12.
- Куршаков Н. А. Аноксемия и тканевая аноксемия в клинике. Клиническая медицина, 1938, 16, 2.
- Куршаков Н. А. Ошибки при исследовании газообмена в клинике и при проведении кислородной терапии. В кн.: Кислородная терапия и кислородная недостаточность. Киев, 1952.
- Куршаков Н. А. Принципы кислородной терапии при сердечно-легочной недостаточности. Терапевтический архив, 1951, 23, 6.
- Куршаков Н. А. Аноксемия и аноксия в клинике. Клиническая медицина, 1938, 2.
- Куршаков Н. А. и Кухтин Н. К. Клиническая медицина, 1932, 13, 10.
- Куршаков Н. А. и Кухтин Н. К. О влиянии вдыханий кислорода на газовый состав крови и утилизацию кислорода при пневмониях. Труды XII Всесоюзного съезда терапевтов, 1940.
- Куршаков Н. А., Кухтин Н. К. О влиянии вдыхания кислорода на газовый состав крови и на тканевое дыхание при пневмониях. Клиническая медицина, 1935, 13, 10.
- Кэннон В. Проблема шока. 1943.
- Ланг Г. Ф. Клиническая медицина, 1942, 5—6 и 7.
- Ланг Г. Ф. Учебник внутренних болезней. 1938.
- Ланг Г. Ф. Вопросы кардиологии. В. 1, 1936.
- Лаптева Н. Н. Экспериментальные данные об азотистом составе и тканевом дыхании печени при поражении ее хлороформом. Дисс. М., 1948.
- Лаптева Н. Н. Влияние копро- и протопорфирина на тканевое дыхание. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1956, 12.
- Лукашев В. А. Применение подкожных инъекций кислорода при эпилепсии. Врачебное дело, 1950, 9.
- Лукашев В. А. Применение кислорода при хроническом алкоголизме. Советская медицина, 1952, 5.
- Лукашев В. А. Подкожные инъекции кислорода при облитерирующем эндартериите. Врачебное дело, 1956, 2.
- Лукашев В. А. Применение подкожных инъекций кислорода при бессоннице. Врачебное дело, 1952, 7.
- Лукашев В. А. Лечение гипертонической болезни кислородом. Клиническая медицина, 1949, 27—55.
- Лукашев В. А. Лечение хронических упорных невралгий тройничного нерва кислородом. Советская медицина, 1950, 12.
- Мазуренко Т. И. Некоторые данные из опыта кислородного лечения. В кн.: Кислородная терапия и кислородная недостаточность. Киев, 1952.
- Марголик К. Л. Опыт применения оксигенотерапии при атрофии зрительных нервов на почве отравления метиловым спиртом. Офтальмологический журнал, 1948, 1.
- Малахова Т. П. Состояние проницаемости сосудистой стенки при гипертонической болезни в условиях кислородной терапии. В кн.: Кислородная терапия и кислородная недостаточность. Киев, 1952, 321—327.

- Марцинковский Б. И. Основные принципы и методика кислородной терапии при поражении БОВ. Медицинская сестра, 1943, 9.
- Мачильская К. С. Материалы по оксигенотерапии легочно-туберкулезных больных. В кн.: Ливадия. Сборник работ. 1941, в. 1.
- Мачинский И. М. Опыт применения кислорода в глазной практике. В кн.: Сборник научных работ клиники глазных болезней Сталинского медицинского института. Сталинск, 1947.
- Медведева Н. Б. Хромопротеиды и их дериваты в животном организме. Успехи современной биологии, 1937, 6, 3.
- Минасян А. М. К вопросу о применении кислорода в хирургии. В кн.: Труды Ереванского медицинского института. Ереван, 1948, т. 3.
- Мищенко О. С. Про кисневотерапію при аскаридозі у дітей. Педіатрія, акушерство і гінекологія, 1953, 6.
- Мотылев Д. Г. Влияние подкожных введений и ингаляций кислорода на исход и течение токсических отеков легких и на окислительные процессы. Дисс., 1944.
- Молчанов Н. С. Кислородная терапия при заболеваниях легких. Советский врачебный журнал, 1940, 5.
- Нейман И. М. Успехи современной биологии. 1945, XIX, 1.
- Оксюзова В. Х. Опыт изучения влияния вдыхания чистого кислорода на повышение усвояемости пищи у туберкулезных больных в санаторной обстановке. Врачебное дело, 1931, 11—12.
- Орбели Л. А. Влияние пониженного барометрического давления на центральную нервную систему. Доклад на Всесоюзном совещании по авиамедицине. 1939.
- Панкова Я. В. Лечение некоторых дерматозов подкожными введениями кислорода. Дисс. М., 1956.
- Перельман Л. Р. В кн.: А. А. Богомолец. Руководство по патологической физиологии. М., 1937, т. II.
- Петров И. Р. О роли нервной системы при кислородном голодании. Медгиз, Л., 1952.
- Петров И. Р. Военно-медицинский сборник, 1945, II.
- Плавник М. С. Гемостатические свойства подкожного введения кислорода при кровохарканиях у туберкулезных больных. Проблемы туберкулеза, 1938, 10, 88—94.
- Поволоцкая Т. М. Газообмен при различных формах эндокардита. В кн.: Кислородная терапия и кислородная недостаточность. Киев, 1952.
- Пожарийский Ф. И. Поздние и отдаленные последствия отравлений БОВ. М. — Л., 1939.
- Полонский Н. К вопросу о лечении инфекционной желтухи кислородом. В кн.: Труды Ученого медицинского Совета при начальнике медико-санитарного управления Военно-морского флота, 1932, 3, 6.
- Примак Ф. Я. Основные проявления кислородного голодания при гипертонической болезни и влияние на них кислородной терапии. В кн.: Кислородная терапия и кислородная недостаточность. Киев, 1952.
- Примак В. М. Значение кислородной терапии при эндокардитах. В кн.: Кислородная терапия и кислородная недостаточность. Киев, 1952.

- Проняков Г. В. Биосинтез витамина В₁₂. Успехи современной биологии, 1958, XV, 1.
- Разенков И. П. Пищеварение на высотах. М., 1945.
- Райскина М. Е. Изменения в обмене веществ сердечной мышцы и в электрокардиограмме при экспериментальной гипертензии и под влиянием адреналина и ацетилхолина. Дисс., 1950.
- Райскина М. Е. Влияние вегетативных нервов на обмен веществ и функции сердца в условиях нормы и патологии. Дисс. М., 1960.
- Ратнер М. Я. Влияние оксигенотерапии на миокард. Дисс. Л., 1949.
- Ратнер М. Я. Оксигенотерапия при гипоксических состояниях миокарда. В кн.: Кислородная терапия и кислородная недостаточность. Киев, 1952.
- Рашевская А. М. Аноксемический синдром при интоксикациях ядами, видоизменяющими кровяной пигмент. В кн.: Клиника профессиональных интоксикаций. М., 1952, 11—34.
- Рашевская А. М. Гипоксемии токсико-химической этиологии. Дисс. М., 1947.
- Редфильд. Успехи современной биологии. 1934, 3.
- Росин Я. А. Труды конференции по проблеме шока. 1938.
- Савве В. Д. Скорость обновления железа гемоглобина при кислородном голодании. Дисс., 1954.
- Савицкий Н. Н. Сборник рефератов научной конференции Военно-медицинской академии имени С. М. Кирова за 1944 г. Л., 1944.
- Савицкий Н. Н. Кислородная терапия. Медгиз, Л., 1940.
- Савицкий Н. Н. Дискуссионная заметка к статье проф. С. М. Генкина, доцента А. Рашевской, М. Е. Евгеновой, А. Бружес и И. Гельфон «К вопросу о кислородной терапии легочных и циркуляторных гипоксемий». Клиническая медицина, 1947, 25.
- Савицкий Н. Н. и Трегубов Н. А. Степень артериальной аноксемии в зависимости от величины легочной вентиляции. В кн.: Труды Военно-медицинской академии имени С. М. Кирова. Л., 1940, т. 26.
- Савицкий Н. Н. Частная патология и терапия интоксикации БОВ. 1938.
- Сведберг Т. Ультрацентрифуга и область ее применения. Успехи химии, 1935, IV, 4.
- Северин С. Е. Клиническая медицина, 1940, XVIII.
- Серейский М. Я. Судорожная терапия шизофрении. Неврология и психиатрия, 1938, 7, 13.
- Серков Ф. Н., Шкляр Б. С. Влияние вдуваний кислорода на электрическую активность коры мозга гипертоников. В кн.: Кислородная терапия и кислородная недостаточность. Киев, 1952.
- Сеченов И. М. Избранные произведения. 1935.
- Силантьева Д. А. Предварительные итоги кислородной терапии по данным стационара Лечсанупра Министерства здравоохранения СССР. В кн.: Кислородная терапия и кислородная недостаточность. Киев, 1952.
- Сиротинин Н. Н. Руководство по патологической физиологии 1937.
- Сиротинин Н. Н., Тимофеева Е. М. Сборник Казанского мед. ин-та. 1933, т. IX—X, в. 2.

- Сиротинин Н. Н. Гипоксия и ее значение в патологии. В кн.: Гипоксия. Киев, 1949.
- Сиротинин Н. Н. Влияние гипероксии на животный организм. В кн.: Кислородная терапия и кислородная недостаточность. Киев, 1952.
- Сиротинин Н. Н. Життя на висотах і хвороба висоти. Київ, 1939.
- Скворцов В. И. Ацидоз и алкалоз в медицине. 1928.
- Смирнов Ю. К. Нарушения порфиринового обмена при заболеваниях нервной системы. Дисс. М., 1955.
- Соринсон С. Н. и Постникова Л. Н. О роли кислородной терапии как метода усиления действия некоторых фармакологических средств. В кн.: Кислородная терапия и кислородная недостаточность. Киев, 1952.
- Соринсон С. Н. Об усилении инсулиновой и условнорефлекторной гипогликемии под влиянием ингаляций кислорода. Аннотация. Клиническая медицина, 1954, 32, 1.
- Сосновик И. Я. Советская медицина, 1940, 1, 24.
- Сперанский М. Н. Оксигенотерапия гипертонической болезни. Труды АМН СССР. Гипертоническая болезнь. 1952, т. 20, в. 2.
- Сперанский М. Н. Оксигенотерапия в клинике внутренних болезней. Советская медицина, 1940, 13—14.
- Срибнер У. М. Матеріали для вивчання гемодинаміки людського організму. Медичний журнал Всеукраїнської академії наук, 1935, т. IV, в. 3—4.
- Степаненко Б. Н. Активные формы простых сахаров и их отношение к обмену углеводов. М. — Л., 1945.
- Стрельцов В. В. Труды центральной лаборатории авиамедицины. 1938, IV.
- Сцент-Гиорги А. Об аутооксидации путем дегидрирования. Успехи химии, 1939, VIII, 1.
- Сцент-Гиорги А. Биологическое окисление. Успехи современной биологии, 1938, IX, 8.
- Сцент-Гиорги А. Роль фумаровой кислоты в дыхании. Успехи современной биологии, 1936, 5, 2.
- Сурodeйкина Л. Н. Гистамин печени и белковые фракции сыворотки крови в процессе развития экспериментального цирроза печени. Дисс. М., 1956.
- Сыркина П. Е. Материалы к вопросу о роли аноксии на развитие токсического отека легких. Дисс. М., 1950.
- Сыркина П. Е. Архив патологической анатомии и патологической физиологии. 1939, 5, 4.
- Татевский В. М. Спектроскопия. Изд. МГУ, 1951.
- Татаров А. П. Влияние подкожных введений кислорода на дыхание при отравлении наркотическими ядами. В кн.: Сборник трудов Архангельского медицинского института. Архангельск, 1936, в. II.
- Татаров А. П. Влияние кислорода на организм животных и людей при курсовом подкожном применении. Казанский медицинский журнал, 1937, 2.
- Татаров А. П. Влияние подкожных введений кислорода на реакцию оседания эритроцитов и на их резистентность. В кн.: Сборник трудов Архангельского медицинского института. Архангельск, 1938, в. 4.

- Татаров А. П. Влияние подкожных введений кислорода при кровопотерях и вызванных ими анемиях. Сборник трудов Архангельского медицинского института. Архангельск, 1939, в. 5.
- Татаров А. П. Влияние подкожных введений кислорода на кровяное давление после понижения и повышения его некоторыми ядами. Фармакология и токсикология, 1939, 2, 3.
- Герещенко Ф. А. Оксигенотерапия и трансплантат при периферических язвах и торпидно протекающих язвах. Военно-морской врач, 1942, 5—6.
- Гетельбаум А. Г. Кровообращение при анемии. 1940.
- Трегубов Н. А., Иванов Л. П. и др. Труды Военно-медицинской академии. 1938, т. XVI.
- Гретьяков Н. Н. К вопросу об акклиматизации. Дисс., 1897.
- Туровец И. М. Терапевтический архив, 1937, XV, 2.
- Успенский В. И. О роли гистамина в патогенезе экспериментального пневмосклероза. Дисс. М., 1951.
- Успенский В. И. Лечебное применение кислорода. М., 1959.
- Федоров И. И. В кн.: Механизмы патологических реакций. Л., 1941, в. 3.
- Филимонов Д. В., Володин А. Н. и др. Применение кислорода при аноксемии и гиперкапнии. Сообщение IV. В кн.: Сборник трудов, посвященный 35-летию деятельности М. И. Аринкина. Л., 1938.
- Филимонов Д. В., Володин А. Н., Иванов Н. А. и др. Применение кислорода при аноксемии и гиперкапнии. Сообщение I. Кислородная терапия при легочных заболеваниях. В кн.: Труды Военно-медицинской академии. Л., 1934, сб. 1.
- Фишензон Е. Я. Пішкірна оксигенотерапія при пневмониях. В кн.: Праці винн. Мед. ин-т. Київ, 1938, т. I.
- Фишензон Е. Я. Подкожные впрыскивания кислорода как метод борьбы с асфиктическими, токсическими и токсико-инфекционными состояниями. Б. М., 1928.
- Фрейд Р. Л. Влияние оксигенотерапии на течение анафилактического шока. Архив патологии, 1947, 9, 6.
- Фрейд Р. Л. Влияние кислорода на течение экспериментального анафилактического шока. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1942, 13, 3—4.
- Холден Дж. и Пристли Дж. Дыхание (перевод с англ.). М., 1937.
- Чарный А. М., Сыркина П. Е., Красовицкая С. Э. Кривая диссоциации оксигемоглобина, ее производные в норме и в раннем периоде шока. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1944, 18, 4.
- Чарный А. М., Блюменфельд Л. А. Соединение гема с альбумином (спектральное исследование). АН СССР, 1950, 73, 1001.
- Чарный А. М. Актуальные вопросы обмена порфиринов. В кн.: Учение И. П. Павлова в теоретической и практической медицине. М., 1951.
- Чарный А. М., Красовицкая С. Э. Токсический отек легких. М., 1935.
- Чарный А. М. Патофизиология аноксических состояний. М., 1947.
- Чарный А. М. К вопросу о роли аноксии в развитии гипертонического состояния. В кн.: Гипоксия. Киев, 1949.

- Чарный А. М., Сыркина П. Е. Потребление кислорода мозгом при токсическом шоковом состоянии. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1942, 13, 5—6.
- Чарный А. М., Сыркина П. Е. и Красовицкая С. Э. Кривая диссоциации оксигемоглобина и ее производные в норме и в раннем периоде шока. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1944, 18, 4—5, 10—11.
- Чарный А. М., Сыркина П. Е., Красовицкая С. Э. Развитие аноксического синдрома при экспериментальной почечной гипертензии. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1948, 26, 10, 4.
- Чарный А. М., Стрельцов В. В., Сыркина П. Е. и Красовицкая С. Э. Потребление кислорода и кривая диссоциации оксигемоглобина в период последствий высотной аноксии. Архив патологии, 1946, 8, 1—2.
- Чарный А. М., Сыркина П. Е. и Красовицкая С. Э. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1942, XIII, 5—6.
- Чарный А. М., Сыркина П. Е. и Красовицкая С. Э. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1942, XIV, 5—6.
- Чарный А. М., Сыркина П. Е. и Красовицкая С. Э. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1941, XI, 2.
- Чарный А. М. и Сыркина П. Е. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1942, XII, 5—6.
- Чарный А. М. и Сыркина П. Е. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1940, X, 6.
- Чарный А. М. и Лаптева Н. Н. Архив патологической анатомии и патологической физиологии, 1941, VII, 2.
- Чарный А. М. и Красовицкая С. Э. Токсический отек легких. М., 1935.
- Черкес А. И. Терапия кислородом и кислородом + 5% CO₂ при остром отравлении окисью углерода. В кн.: Труды и материалы Украинского ин-та патологии и гигиены труда. Харьков, 1928, в. 6.
- Черкес А. И. и Ростовская Е. С. О роли аноксемии в механизме действия наркотических веществ. Врачебное дело, 1938, 11—12.
- Черкес А. И. Промышленные яды. 1928, сб. 6.
- Черкес А. И. Основы токсикологии БОВ. 1936.
- Чуприна Е. Ф. Изменение вязкости крови у больных гипертоников под влиянием кислородной терапии. В кн.: Кислородная терапия и кислородная недостаточность. Киев, 1952.
- Шапот В. С. Биохимия. 1945, X, 2.
- Шапот В. С. Труды Института физиологии Ленинградского университета. 1937.
- Шарковский И. А. Кислородная терапия в офтальмологии. Советская медицина, 1950, 2.
- Шебанов Ф. В. Пневмоперитонеум как метод лечения легочного туберкулеза. Советская медицина, 1950, 6.
- Шляхман А. Л. К проблеме усвоения организмом кислорода. Предвар. сообщение. В кн.: Труды Восточно-сибирского медицинского института. Москва — Иркутск, 1935, в. 3.

- Шолимович А. С. и Толоконников Н. А. Опыт кислородной терапии паркинсонизма. Клиническая медицина, 1927, V, 4 (55).
- Шрайбер М. Г. Хирургия, 1938, 6.
- Эдере Ш. и Истен М. Химическое оружие и его токсическое действие. 1938.
- Эйнис В. Л. Кислородная терапия при туберкулезных и нетуберкулезных заболеваниях легких. Советская медицина, 1940, 11.
- Эйнис Н. Ф. Влияние кратковременной кислородной терапии на дыхание и кровообращение. Проблемы туберкулеза, 1944, 5.
- Эльпинер И. Е., Блюменфельд Л. А., Красовицкая С. Э. Распад порфиринового ядра под действием ультразвуковых волн. ДАН СССР, 1951, 79, 3.
- Энгельгардт В. А. Известия Академии наук СССР. Серия Б, 1945, 2.
- Энгельгардт В. А. и Лисовская Н. П. Фосфопротеины и обмен мозга. В кн.: Биохимия нервной системы. Киев, 1954.

Иностранная

- Adlesberg D., Porges O. Ztschr. f. d. ges. exper. Med., 1923, 38, 214.
- Armstrong H. Principles and Practice of Aviat. Med., 1939.
- Armstrong H. a. Heim. Journ. Aviat. Med., 1938, 9, 92.
- Aron. Biochem. Ztschr., 1906, 3, I.
- Aubert, Cosmulesco, Litarczek Compt. rend. Soc. biol., 1929, 102, 1111.
- Aste. Цит. по Monge.
- Barcroft J. The respiratory function of the blood. P. I. Cambridge. University press, 1925.
- Barach A. Arch. Int. Med., 1939, 63, 946.
- Barcroft Y., Murray C. Some see on dary effects of increas the proport of red corpusl in blood. Phil. transl. 211, 465, III.
- Barcroft Y., Comis M., Mathison C., Roberts F., Ryfel H. Phil. Trans. Roy. Soc., 1914, 49, 206.
- Barron G. S., Dill D., Edwards H., Hurtado A. Journ. clin. tig., 1937, 16, 541.
- Barron G., Harrop G. Journ. exp. Med., 1928, 48.
- Becker, Freysing, Clamann. Klin. Wschr., 1939, II, 1382.
- Benneft. Nature, 1956, 177, 275.
- Behnk, Sohnsn, Papen, Motley. Amer. Journ. of Physiol., 1935, 3, 110.
- Best and Taylor. The physiol. bases of medical practice. 1937, XXXV.
- Bethe A. Handbuch der normalen und patholog. Physiol. mit Berücksichtigung der experimentellen Pharmakologie. Berlin, Springer, 1925—1932, 1—18.
- Bielshouesky. Lancet, 1943, 245.
- Binger, Stadie, Poultons, Elanz. Цит. по Campbell и Poulton.
- Binger. Цит. по Peters u. V. Slyke. New York, State Med. Journ., 1925, 25, 953.

- Binger, Brow, Branch. Journ. of clin. Investig., 1924, I, 155.
- Blalock A. Principles of surg., care chock and other problems, St. Louis, Mosby, 1940, 325.
- Blalock A. Prevent and treatm. of shock. London, 1943.
- Blalock A. Surg. Gynecol. and Obstet., 1934, 58, 3.
- Boothby, May, Lovelace. Journ. Amer. Med. Ass., 1939, 113, 477.
- Boothby, Sendiford. Physiol. Rev., 1924, 69.
- Bragga L. Proc. Roy. Soc., A 222, 33, 1954.
- Вранер. Цит. по Савицкому «Кислородная терапия».
- Brandford, Dean. Journ. Physiol., 1894, 16, 34.
- Bronk D., Gesell R. Proc. Soc. exper. biol. a. mediz., 1926, 24, 225.
- Buterfield. Ztschr. f. phys. Chem., 1909, 62.
- Burker, Edirle, Lircher. Zbl. f. Physiol., 1913, 27, 623.
- Campbell W. J. Amer. Journ. Physiol., 1925, 60, 20.
- Campbell W. Y. Brit. Journ. exp. Path., 1927, 8, 347.
- Campbell W. Y. Journ. Physiol., 1927, 63.
- Campbell W. Y. Hunt, Paulton, Journ. Path., 1923, 26, 234.
- Chioldi, Dill D., Consolazio, Horwarth. Amer. Journ. Phys. siol., 1941, 134, 68, 3.
- Christy. Цит. по Best a. Taylor.
- Conant, Fieser. Journ. biol. Chem., 1915, 62.
- Cordie, Magne, Mayer. Annales de Physiol. et Phys. Chem. biol., 1930, 6, 634.
- Dallwig H., Kolls A., Loewenhardt A. Amer. Journ. Phys. 1915, 39, 77.
- Dale, Evas Y. Цит. по Холден и Пристли «Дыхание».
- Dameshek. Amer. Journ. Physiol., 1934, 91.
- Dautrebande L. Les gases toxiques. Paris, 1933.
- Davies H. a. oth. Amer. Journ. Physiol., 1938, 51.
- Deninng. Цит. по Peters a. v. Ylyke.
- Dill D. Цит. по Van Liere.
- Dill D., Edwards H., Folling A. Journ. Physiol., 1939, 71, 47.
- Ditrich. Arch. exp. Path. u. Pharmacol., 1892, 29.
- Dixon, Elliot. Bioch. Journ. 23, 812.
- Drill, Erwards, Robinson. Journ. Amer. med. Ass., 1939, 10, 3.
- Drinker C. Oxford University Press, London. Toronto, 1938.
- Druckrey C. Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1936, 180, 2—3.
- Du Bois R. Цит. по Перельману. Руководство по патол. физиологии, 1937, т. II.
- Düring A., Zuntz N. Arch. für Physiol., 1913, 18.
- Eberstadt. Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol., 1913, 71.
- Edwards. Amer. Journ. Physiol., 1936, 116, 367.
- Edwards, Robinson. Journ. Aviat. Medic., 1939, 10, 3.
- Eley D. Trans Farad. Soc., 1943, 39, 172.
- Engelhardt. Biochem. Ztschr. 1930, 227.
- Eppinger G. Klin. Wschr., 1933, 1.
- Erlanger, Lasser. Цит по Monge.
- Evans Y. Annales surg., 1944, 119, 1.
- Evans Y. Annales surg., 1943, 117, 1.
- Ewig. Hinsberg. Klin. Wschr., 1930, 2.

- Euler a. Hellstrom. Ztschr. f. physiol. Chem., 1939, 260, 163.
- Euler. Scand. Arch. f. Physiol., 1936, 74, 101.
- Felsen. Цит. по Goodman, Yilman «The pharmacological basis of Therapeutic, New York, 1940.
- Fitzgerald M. Proc. Roy. Soc. London, B, 1914, 88, 248.
- Fitzgerald M. Proc. Roy. Soc. London, 1914, 1588, 248.
- Frey, Dock. Цит. по Yoodman a. Yilman.
- Freeman. Shock diagnos. and treatm. of cardiov. dis., Philadelphia, London, 1941.
- Freeman. The mechanism of shock. 1943, Philadelphia — London
- Fuchs Q. Цит по V. Liere.
- Ganter. Schretzenmayer. Klin. Wschr., 1932, II.
- Gellhorn. E. Arch. Neur. a. Psych., 1938, 125—146.
- Gellhorn E. Annales Int. Med., 1937, 10, 1267.
- Gellhorn E. u. Lambert E. H. The Vasomotor system in anoxia, and asphyxia. A study of the adjustment reactions of the mammalian organism. Urbana, the University of Illinois press, 1939. 65—71.
- Gesell R. Ann. Rev. Physiol, 1939, 1, 185, Цит. по Гейманс и Корди Д. Перевод, 1940.
- Gesell R., Carrp. Amer. Journ. physiol., 1922, 63, 22.
- Gibbs F., Gibbs E., Lennox W. Amer. Journ. Physiol., 1935. III, 557.
- Gilbert. Цит. по Monge.
- Glass. Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol., Bd. 136, 1—2.
- Goldschmidt. Light. Amer. Journ. — Phys., 1925, 73, 146.
- Goldschmidt. Light. Amer. Journ. Physiol., 1925, 73, 173.
- Golwitzer-Meyer. Pflügers Arch., 1928, 220.
- Gottdenker F. u. Rohlberger. Pflüg. Arch., 1936, 237, 59—67.
- Grate. Ergebn. d. Physiol., 1932, 21, 2.
- Granick C. S., Gilder H. Journ. Gener. Physiol., 1946, 30, 1—13.
- Greene C. Amer. Journ. Physiol., 1919, 49, 118.
- Greene C. Lancet, 1943, 245.
- Greene C. Journ. biol. Chem., 1922, 52, 137.
- Gregg H., Lütz B., Schneider E. Amer. Journ. Physiol., 1919, 50, 216.
- Grollman A. Amer. Journ. Physiol., 1930, 93, 19.
- Gross, W. Kestner. Ztschr. f. Biol., 1920, 70, 187.
- Gurman. Цит. по Monge.
- Hall L., Dill D., Barron E. Journ. Cell. Comp. Physiol., 8, 301.
- Haldane Y. a. Poulton. Journ. Physiol., 1908, 37.
- Han. Цит. по V. Liere.
- Hari. Bioch. Ztschr., 113, 192.
- Hastings, Sendroy, Myrray. Heidelberger. Journ. biol. Chem., 1930, 6, 634.
- Hasselbalch K., Kindhart Y. Bioch. Ztschr., 1915, 68.
- Hasselbalch K., Lindhart J. Arch. Physiol., 1911, 361—408.
- Hasselbalch K. Biochem. Ztschr., 1916, Bd. 74.
- Haurowitz F., Hardin R. L., Dicks M. Denaturation of hemoglobinsly alkali. Journ. of Phisic. chem., 1954, 58, N. 2, 103.
- Haurowitz F. Das Gleichgewicht zwischen Hb-n und O₂. Hoppe-Seiler Ztschr., 1938, 254, 266—274.

- Hilton R., Eichholz F. Journ. Physiol., 1925, 59, 413.
- Henderson L. J. Blood. A study in general physiology. London, 1928.
- Henderson L. Journ. Biol. Chem., 1920, 43.
- Henderson L., Haggard H. Journ. Biol. Chem., 1919, 39, 163.
- Henderson L. a. Poulton. Journ. Physiol., 1908, 37.
- Henderson L., Haggard H. The noxious gases. 1928.
- Henderson L. The Amer. Journ. Physiol., 1908, 21, 126.
- Henderson L. Journ. Amer. Med. Ass., 1933, 101, 4, 26.
- Henri, Würmser. C. r. Soc. Biol., 75, 226.
- Hertzman a. Gesell K. Amer. Journ. Physiol., 1927, 81, 563.
- Heteny, Hallo, Weiss. Biochem. Ztschr., 1925, 160, 242.
- Heubner, Rode. Цит. по С. М. Пикину.
- Heymans C., Bouckert Y., Dautrebande L. Arch. Intern. de pharmacodyn. et de therapie, 1930, 54, 129.
- Hitzenberg, Tuchfeld. Ztschr. f. Klin. Med., 1930, Bd. 113, 5—6.
- Hoagland. Journ. Phys., 1938, 123.
- Hoagson. Цит. по V. Liere., 1942.
- Hooker, Wilson, Connet. Amer. Journ. Physiol., 43, 351.
- Hurtado A. Amer. Journ. Physiol., 1932, 17, 137.
- Hurtado A. Amer. Journ. Physiol., 1932, 100, 487.
- Hurtado A., Guzman-Barron A. Цит. по Monge.
- Hurtado A., Talbot, Dill. Цит. по Monge.
- Kellas S., Kennaway E. Journ. Physiol., 1919, 53, 181.
- Kempner. Цит. по Lohman. Ztschr. f. klin. Med., 1938, Bd. 5, 5.
- Kendrick. Anästesiologia, 1943, 4, 5.
- Kendrick. Milit. Surg., 1943, 92, 3.
- Kendrick. Anästesiologia, 1943, 4, 5.
- Kestner O., Schadow H. Pflüg. Arch. f. d. ges. Physiol., 1927, 217, 492.
- Keilin. Цит. по Белицеру.
- Knipping. Цит. по Monge.
- Kollip. Цит. по Haldane, Journ. Physiol., 1920, 54, 58.
- Kosa. Цит. по Litarezeck.
- Kountz, Alexander, Dowel. Journ. Amer. Med. Assot., 1929, 2.
- Kraus. Med. Klinik, 1924, 22.
- Kraus. Цит. по Л. Р. Перельману.
- Külz. Pflüg. Arch. Phys., 1881, 24, 46. Цит. по Peters a. v. Slyke.
- Külz. Pflüg. Arch. 1881, 24, 41. Цит. по Peters a. v. Slyke.
- Laquer. Dtsch. Arch. f. klin. Med., 1913, 10, 189.
- Laubender. Цит. по Н. Н. Сиротинину.
- Lewy R. Witkower. Цит. по Liere.
- Lier E. van Anoxia, its effect on the body, 1942.
- Litarozeck. G. Aubert. cosmulesco et autres. Le Sang., 1930, v. IV, 183 (Цит. по Litarozeck).
- Litarozeck G. et Dinischiotu G. Contributions a l'etude de echanges respiratoires. Arch. Roumain de pathol. experim. et de microbiol., 1933, VI, N. 3.
- Litarozeck G. Cosmulesco compt. rend. Soc. Biol., 1930, 105, 907.

- Loeschke, Nanenfeld. Klin. Wschr., 1922, I.
- Loewy A. Physiology des Höhenklimas, 1932, Berlin.
- Loewy A., Züntz N. Arch. für Anat. u. Physiol., 1904, 186.
- Loewy A., Grafe. Цит. по Loewy.
- Luisada. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmacol., Bd. 132, H. 5/6.
- Lundsgaard C. Journ. exp. Med., 1918, 27.
- Lundsgaard C. Journ. exp., Mediz., 1919, XXX, 147.
- Lundsgaard C. Journ. Exp., Mediz., 1919, 30.
- Lütz B., Schneider E. Amer. Journ. Physiol., 1919, 50, 280.
- Lütz B., Schneider E. Amer. Journ. Physiol., 1919, 50, 227.
- Lütz B., Schneider E. Amer. Journ. Physiol., 1919, 50, 228.
- Magne, Mayer, Plantefol. Annales de Physiol. et Physico Chem. biol., 1931, 7, 269.
- Mann F. Цит. по Moon.
- Masing, Siebeck. Deutsch. Arch. klin. Med., 1910, 99.
- Meakins G. a. Davis H. Respir. funct. in disease. 1925, 194.
- McCutcheon. The Hb-n function during the life history of bulltrog Journ. of cellul. and comp. Physiol., 1936, 8, I.
- McClure and oth. Ann. Surg., 1939, 110, 836.
- McDowald, Boyle, Croat. Amer. Journ. Phys., 1938, 124. Цит. по Peters a. v. Slyke.
- McFarland K., Edwards H. Journ. Aviat. Med., 1937, 8, 3.
- McFarland K. Journ. Compt. Physiol., 1937, 24, 189.
- Means, Book. Цит. по Peters a. v. Slyke.
- Mecella a. Seliskar. Journ. of Physiol., 1925, 194.
- Merino C., Ponsy. Цит. по Monge.
- Meyer. Klin. Wschr., 1936, 2.
- Mohr. Ztschr. für exp. Path. u. Therap., 1906, 2.
- Monge C. Physiol. Rev., 1943, 232, 2.
- Moon. Amer. Journ. of clinical pathol., 1941, VII, 5.
- Moon. Arch. of Pathol., 1937, 24, 4.
- Morawitz P. Die Blutkrankheit in der Praxis. München, Lehman 1923. H. I.
- Mrawitz, P., Römmer W. Dtsch. Arch. Klin. Mediz., 1910, 99.
- Mosso A. Life on Man in the High Alps. London, 1899.
- Naegele O. Blutkrankheit u. Blutdiagnostik, Berlin, 1931.
- Neil, Hastings. Journ. Biol. Chem. 1, 1925, 63, 479.
- Neil. Journ. exper. Med., 1925, 41, 299.
- Ogata. Цит. по v. Liere (J. Biophysics Japan), 1923, I, 1.
- Parro. Цит. по Monge.
- Peabody. Journ. of experim. Med., 1913, 18, 1.
- Pflüger. Цит. по Холден и Пристли.
- Perutz M. Proc. Roy. Soc. Ass. 1947, 191, 83, 1949, 195, 479.
- Peters Y., Van Slyke. Quantitative clinical chemistry. Baltimore, 1932.
- Potter and du Bois. J. Biol. Chem., 1942, 142, 417.
- Quastel. The mode of drugs action, 1943.
- Richards. Цит. по v. Liere. Phil. Roy. Soc. London, B. 1933, 103, 316.
- Richards, Straus. Journ. clin. Investig., 1928, 5, 161.
- Richards, Straus. Journ. clin. Investig., 1926, 4, 105.
- Rolly. Dtsch. Arc. f. klin. Med., 1914, 114, 5—6.
- Rolly. Dtsch. Arch. f. klin. Med., 1914, 114, 5—6.
- Rolly. Dtsch. Arch. f. klin. Med., 1914, 114, 5—6.

- Rosenthal, Lasnitzki. *Klin. Wschr.*, 1928, 200.
- Roskelley. *Journ. of clinical Investig.*, 1943, 22, 5.
- Rotta. Цит. по Monge.
- Ryffel D. *Journ. Physiol.*, 1909—1910, 32, 20.
- Sacurai. *Arch. exp. Path. u. Pharm.*, 1925, 109.
- Sands Y., de Craff A. *Amer. Journ. Physiol.*, 1925, 74, 416.
- Seeling, Lyon. Цит. по Moon, 1937.
- Seeman. *Architectonic der Lungenalveole*. 1930.
- Shibata, Toneiya. Цит. по Вюрмзеру. *Acta Photochemica*, 5, 28.
- Singh. Цит. по Н. Н. Савицкому.
- Smith. H. *Journ. of experim. Mediz.*, 1932, 56, 63.
- Smith. *Journ. of Physiol.*, 1899, 24, 19.
- Speck. Цит. по Л. Р. Перельману.
- Stadie, Martin. *Journ. Clin. Investig.*, 1925, 2, 77.
- Staehelin. Цит. по Л. Р. Перельману.
- Stadle. Цит. по Best a. Taylor. *Journ. exp. Med.*, 1919, 30, 215.
- Stadie, Martin. *Journ. Biol. Chem.*, 1924, 60, 191.
- Stadie. *Journ. exper. Mediz.*, 1919, 30, 215. Цит. по Peters a. van Slyke.
- Stern. Personal communic. Цит. по Roskelley.
- Stern, Kassil, Sokschina C. r. *Soc. Biol.*, 1927, 97, 648.
- Sternberg. *Arch. f. exper. Path. u. Pharm.*, 1928, 136, 1—2.
- Straub. *Ergebn. der inn. Mediz. und Kinderheilk.*, 1924, 29, 38.
- Sundstroem E. Цит. по v. Liere.
- Schaffer. Moore. Цит. по v. Liere. *Journ. Physiol.*, 1896, 201.
- Schneider E. *Amer. Journ. Physiol.* 1913, 32, 295.
- Schneider E. *Journ. Biol. a. Med.*, 1932, 4, 4.
- Schneider E. *Amer. Journ. Physiol.*, 1932, 100, 426.
- Schneider E., Havens. *Amer. Journ. Physiol.*, 1915, 36, 380.
- Schneider E., Treusdell D. *Amer. Journ. Physiol.*, 1924, 71, 90.
- Schmidt C., Comroe Y. *Science*, 1940, 92, 510.
- Schmidt C., Comroe Y. *Amer. Journ. Physiol.*, 1938, 121, 1.
- Talbot Y., Dill D. *Amer. Journ. Med. Sci.*, 1936, 192, 626.
- Talbot, Dill D. Monge.
- Tarchanoff I. R. Über die Bildung von gallenpigm. am Blutfarbstoff in Tierkörper. *Arch. f. die gesamt. Physiol.* 1874, 9, 53.
- Tomb, Walker. *Lancet*, 1937, 59, 64, 18.
- Bourillon R. Transport de la bilirubine dans le plasma. *Annal. Biol. Clin.*, 1958, 16, 12, 3—12.
- Tristraw G. R. Haemoglobin. The amino Acid composition of the blood and muscle of the horse. London, 1949, 109.
- Ungar. *Lancets*, 1943, 244.
- Van Slyke D. *Journ. Biol. Chem.*, 1925, 66.
- Van Slyke D. *Quantitative clinical chemistry*, 1932.
- Van Slyke D. *Journ. Biol. Chem.*, 1928, 78.
- Viault. C. r. *Acad. Sci.*, 1890, III, 917.
- Voit. *Ztschr. f. Biol.*, 1875, XII.
- Wangesteen. *Surg. Gyn. and Obst.*, 1932, 54.
- Warburg, E. Kubowitz, Christian. *Biochem. Ztschr.*, 1930, 227.
- Warburg E. u. Christian. *Biochem. Ztschr.*, 1939, 301.
- Warburg E., Posener, Negelein. *Biochem. Ztschr.*, 1929, 152.

- Weber H. Arch. Anat. Physiol., 1910. Цит. по Холден и Пристли «Дыхание».
- Wenbruck. Ztschr. f. die ges. exper. Med., 1930, 74, I. Wendel Journ. Biol. Chem., 1933, 102.
- Weizseker. Handl. der norm. u. path. Physiol., 1926, Bd. 7.
- Wright S. Цит. по Peters u. van Slyke.
- Wyman Y. Advances in prot. Chem., 1948, 4, 407.
- Yacquet. Цит. по Присли и Холден «Дыхание».
- Yacobson I. O., Goldmassa E., Gurney C. W., Fried W. and Plizák I. Studies on Erythropoiesis. Second United Nations International Conference on the Peaceful use of Atomic Energy, USA, June, 1958.
- Zemberg R and Gegge Y. W. Hematin compounds and bill pigments. New York, 1949.
- Zuntz N., Schrötter. Цит. по Loewy A.
- Zuntz N., Loewy A. Цит. по V. Liere.
-

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие к первому изданию	3
Предисловие ко второму изданию	4

Часть первая

Кислородный бюджет организма

Переработана и подготовлена к изданию
Л. А. Блюменфельдом и С. Э. Красовицкой

Глава I. Потребность в кислороде и его запасы в организме	7
Основные физические свойства кислорода и законы проникновения его в жидкие среды организма	10
Диффузия кислорода через легочную мембрану	10
Давление газов в легочных альвеолах	13
Глава II. Дыхательная функция крови	15
Глава III. Структура и свойства гемоглобина	20
Принципы абсорбционной спектроскопии	26
Глава IV. Производные гемоглобина в норме и при патологических состояниях	29
Глава V. Реакция гемоглобина с кислородом	39
Роль углекислоты в кислородном бюджете организма и транспорт углекислоты	43
Кривая диссоциации оксигемоглобина	47
Глава VI. Реакция трансгемирования	58
Глава VII. Синтез гемоглобина	63
Глава VIII. Катаболизм гемоглобина	78
Глава IX. Утилизация кислорода в тканях	84

Часть вторая

Кислородная недостаточность в организме (гипоксия)

Переработана и подготовлена к изданию В. И. Успенским

Глава I. Клинико-физиологическая характеристика гипоксических состояний	98
Типы гипоксии	99
Симптоматология кислородной недостаточности, изменения в органах и тканях при ней	102
Компенсаторные изменения при гипоксии	102
Патологические изменения при гипоксии	103
	341

Цианоз	105
Течение гипоксии	108
Острая гипоксия	108
Морфологические изменения в органах при острой гипоксии	112
Хроническая гипоксия	116
Глава II. Гипоксический тип кислородной недостаточности	118
Гипоксия в условиях пониженного парциального давления кислорода в атмосферном воздухе	118
Гипоксия при кратковременном воздействии пониженного парциального давления кислорода	123
Кислородный бюджет жителей больших высот	141
Горная болезнь	143
Глава III. Заболевания с преобладанием гипоксического типа кислородной недостаточности	150
Крупозная пневмония и бронхопневмония	150
Эмфизема	161
Пневмосклероз	164
Токсический отек легких	171
Глава IV. Анемический тип кислородной недостаточности	185
Отравление окисью углерода	188
Метгемоглобинемия	200
Глава V. Заболевания с преобладанием анемического типа гипоксии	209
Глава VI. Циркуляторный тип кислородной недостаточности	221
Шок как гипоксия циркуляторного типа	224
Глава VII. Заболевания с преобладанием кислородной недостаточности циркуляторного типа	242
Коронарная недостаточность	242
Эндокардит	243
Сердечно-сосудистая недостаточность	244
Гипертоническая болезнь	250
Глава VIII. Гистотоксический тип кислородной недостаточности	260

Часть третья

Патофизиологическое обоснование кислородной терапии

Переработана и подготовлена к изданию
В. И. Успенским

Глава I. Ингаляционный метод кислородной терапии	277
Заместительное, нервнорефлекторное и местное действие кислорода при ингаляционном введении его	277
Токсическое действие на организм повышенных концентраций кислорода	281
Ингаляционная кислородная терапия при гипоксической гипоксии	284
Асфиксия	284
Пневмония	285
Туберкулез легких	285
Отек легких	287

Ингаляционная кислородная терапия при анемической гипоксии	289
Отравление окисью углерода	289
Метгемоглобинемия	293
Ингаляционная кислородная терапия при циркуляторной гипоксии	293
Гипоксия миокарда	293
Эндокардит	295
Хроническая сердечно-сосудистая недостаточность	296
Шоковые состояния	297
Гипертоническая болезнь	298
Глава II. Внелегочные методы кислородной терапии	301
Подкожное введение кислорода	304
Орошение кислородом раневых поверхностей	308
Введение кислорода в плевральную полость	312
Введение кислорода в желудок и кишечник	313
Введение кислорода в брюшную полость	316
Подконъюнктивальное введение кислорода	318
Кислородные ванны	319
Литература	322

ЧАРНЫЙ АБРАМ МАРКОВИЧ
Патофизиология гипоксических состояний

*

Редактор *М. Е. Райскина*
Техн. редактор *Ю. С. Бельчикова*
Корректор *К. А. Подкопаева*
Переплет художника *Б. Н. Гутентога*

Сдано в набор 11/VIII 1960 г. Подписано
к печати 13/I 1961 г. Формат бумаги
 $84 \times 108/32 = 10,75$ печ. л. (условных
17,63 л.) 17,99 уч.-изд. л. Тираж 5000 экз.
Т 02222. МН-71.

Медгиз, Москва, Петровка, 12
Заказ 344. 1-я типография Медгиза,
Москва, Ногатинское шоссе, д. 1
Цена 1 р. 10 к.



A. M. T. A. P. H. I. X.

THE